

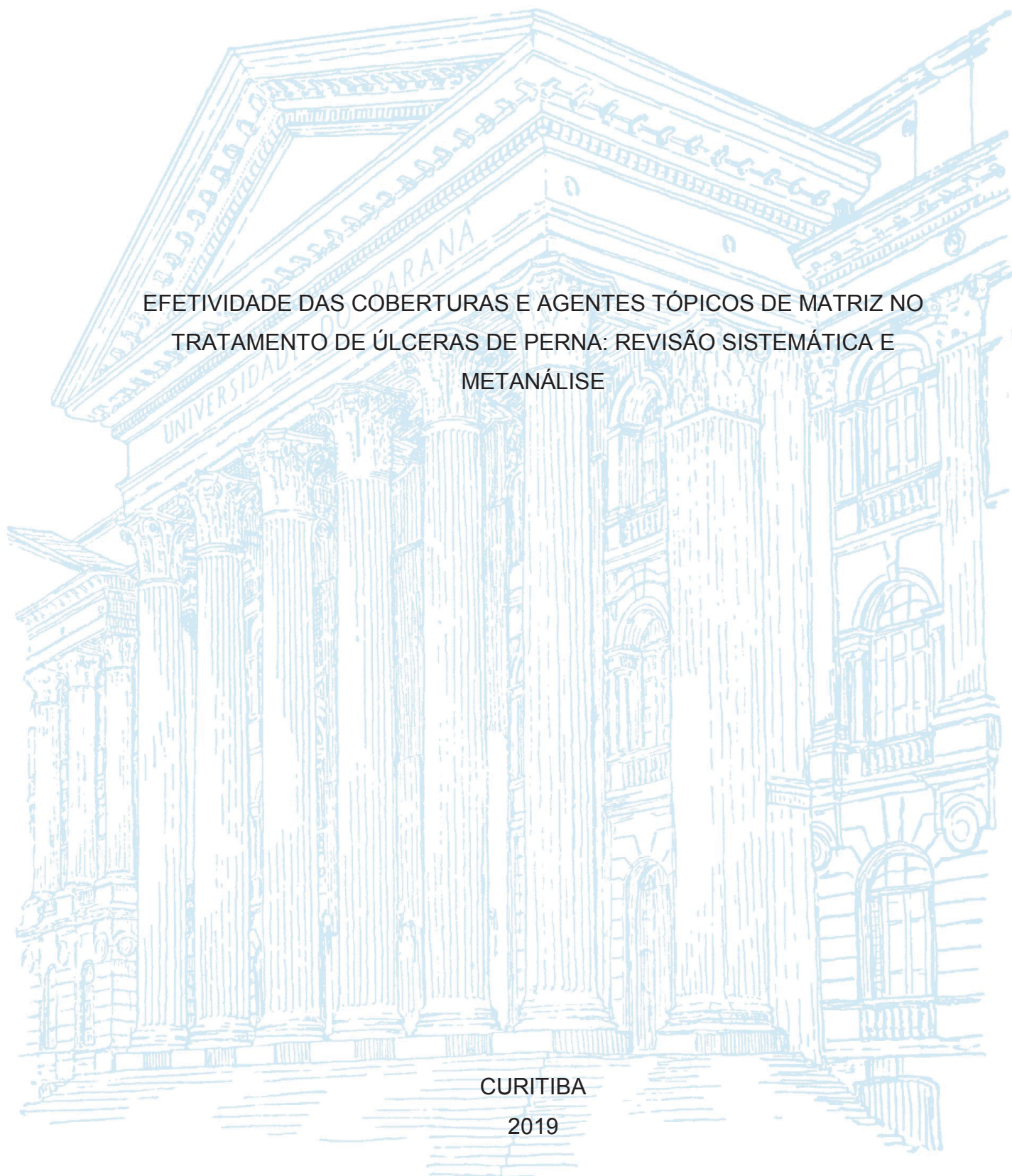
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FRANCISLENE DE FÁTIMA CORDEIRO PETZ

EFETIVIDADE DAS COBERTURAS E AGENTES TÓPICOS DE MATRIZ NO  
TRATAMENTO DE ÚLCERAS DE PERNA: REVISÃO SISTEMÁTICA E  
METANÁLISE

CURITIBA

2019



FRANCISLENE DE FATIMA CORDEIRO PETZ

EFETIVIDADE DAS COBERTURAS E AGENTES TÓPICOS DE MATRIZ NO  
TRATAMENTO DE ÚLCERAS DE PERNA: REVISÃO SISTEMÁTICA E  
METANÁLISE

Tese Apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como Requisito para Obtenção do Título de Doutor.

Área de concentração: Prática Profissional de Enfermagem.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marineli Joaquim Meier  
Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patricia Klarmann Zielgemann

CURITIBA

2019

Petz, Francislene de Fatima Cordeiro

Efetividade das coberturas e agentes tópicos de matriz no tratamento de úlceras de perna [recurso eletrônico] : revisão sistemática e metanálise / Francislene de Fatima Cordeiro Petz – Curitiba, 2019.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Enfermagem. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2019.

Orientadora: Professora Dra. Marineli Joaquim Meier

Coorientadora: Professora Dra. Patricia Klarmann Zielgemann

1. Enfermagem baseada em evidências. 2. Tecnologia. 3. Revisão. 4. Úlcera da perna. 5. Matriz extracelular. I. Meier, Marineli Joaquim. II. Zielgemann, Patricia Klarmann. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 610.73

**TERMO DE APROVAÇÃO**

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ENFERMAGEM da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Tese de Doutorado de **FRANCISLENE DE FATIMA CORDEIRO PETZ**, intitulada: **EFETIVIDADE DAS COBERTURAS E AGENTES TÓPICOS DE MATRIZ NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS DE PERNA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de Doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 22 de Abril de 2019.



MARINELI JOAQUIM MEIER  
Presidente da Banca Examinadora



FERNANDO AUGUSTO LAVEZZO DIAS  
Avaliador Externo (UFPR)



ASTRID WIENS SOUZA  
Avaliador Externo (UFPR)



MITZY TANNIA REICHEMBACH  
Avaliador Interno (UFPR)



HELLEN ROEHRS  
Avaliador Externo (UFPR)



## **AGRADECIMENTO**

A Deus, por ser o alicerce de minha vida, por me auxiliar nas minhas escolhas, decisões e estar comigo sempre. Por dar sentido a minha existência, trazer alívio a minha alma, nos momentos difíceis, e me fazer compreender e acreditar que temos uma missão nesta terra!

Ao meu esposo, Alois Arthur, agradeço pela sua companhia, pelo companheirismo diário, pela compreensão e por tornar esta jornada mais leve. Que possamos viver, amar, sonhar e envelhecer juntos!

Aos meus irmãos, João Paulo e Cátia, e minhas sobrinhas. Sim! Somos uma família, embora muitos percalços, sempre estaremos juntos para enfrentar todo e qualquer obstáculo!

Aos meus pais, Clarice e José, pelo dom da vida! Mesmo distantes, para o que precisarem contem comigo para sempre!

Ao meu lindo, Fritz, embora você não saiba ler, gostaria que todos soubessem que você chegou em um momento crítico de minha vida, tão pequenino, mas em tão pouco tempo, com sua inocência e carinho, tornou meus dias mais alegres. Com certeza, você sempre morará em meu coração!

Ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Paraná e aos docentes, pela oportunidade de aprendizado e crescimento humano e profissional!

Às professoras, Dra. Mitzy e Dra. Marineli, por terem me acolhido no grupo de pesquisa Tecnologia e Inovação em Saúde, onde aprendi a pesquisar, mas sei que ainda há muito a evoluir.

Às minhas orientadoras, professora Dra. Marineli, pelo profissionalismo, compreensão, pelos conselhos, incentivo e por todo o aprendizado! À professora Dra. Patrícia, obrigada por todo o aprendizado, paciência e incentivo!

À UNIFACEAR, na coordenação do curso de Enfermagem, pelo apoio nesta jornada!

Às amigas construídas e ao conhecimento compartilhado. Obrigada Hellen, Franciele, Gisele e Jeizila!

*"É tudo quanto fizerdes, fazei-o de todo o coração, como ao Senhor"*

*Colossenses 3:23*

## RESUMO

As úlceras vasculogênicas (venosas, arteriais e mistas) são um tipo de ferida crônica, apresentam altos índices de prevalência e incidência mundial, são recorrentes, alteram a qualidade de vida, são susceptíveis a complicações, como a infecção, e geram altos custos para os prestadores de serviço. Em feridas crônicas os altos níveis de metaloproteinases, na fase inflamatória, destroem as proteínas essenciais para a formação da matriz extracelular (MEC), impedem a aderência das células, a angiogênese, a MEC degrada-se e retarda a cicatrização. As tecnologias de matriz estimulam os componentes ou substituem a matriz extracelular danificada, para otimizar a cicatrização. Esta revisão sistemática (RS) objetivou sintetizar as evidências da diversidade das tecnologias de matriz (origem, fonte e composição), aplicadas como coberturas e agentes tópicos, no tratamento de úlceras vasculogênicas, em adultos, a partir dos 18 anos, em qualquer ambiente de cuidado. Os desfechos foram: cicatrização, tempo para completar a cicatrização, infecção, redução da área, dor e qualidade de vida. Foram seguidas as recomendações do Instituto Joanna Briggs, o protocolo foi publicado (JBISRI-2017-003400R1) e registrado no PROSPERO ([CRD42018100125](https://www.crd42018100125)). Incluíram-se ensaios clínicos randomizados (ECR), publicados em inglês, português e espanhol, a partir de 1960. Os estudos foram identificados por meio da busca nas bases de dados MEDLINE/PUBMED, EMBASE, CINAHL, LILACS, WEB OF SCIENCE; banco de teses e dissertações e plataformas de registros de ECR. A qualidade da evidência foi classificada com base no sistema GRADE. Identificaram-se 992 estudos, após a aplicação dos critérios de elegibilidade por dois revisores independentes; 41 estudos foram incluídos, desses 7 inclusos à metanálise. Os produtos de matriz foram organizados em três categorias (Colágeno, Biocelulose e Outras matrizes) e dez subcategorias. No desfecho cicatrização, comparado à cobertura não-aderente, na subcategoria colágeno humano, a metanálise favoreceu o grupo colágeno humano de camada dérmica, porém, sem significância estatística (RR=1,21; IC95%:0,91-1,60; p=0,20), heterogeneidade baixa ( $I^2=28\%$ ). Na subcategoria colágeno suíno, o percentual de cicatrização foi, significativamente, maior para o grupo colágeno suíno (RR=1,57; IC95%:1,18-2,09; p=0,002), heterogeneidade baixa ( $I^2=0\%$ ). Na subcategoria biocelulose bacteriana, houve diferença significativa no percentual de cicatrização entre os grupos, porém, sem significância estatística (RR=0,74; IC:95%:0,37-1,48; p=0,39), heterogeneidade baixa ( $I^2=0\%$ ). No desfecho infecção, na subcategoria colágeno humano, o resultado da metanálise favoreceu o colágeno humano, porém, sem significância estatística (RR=0,92; IC 95%:0,64-1,31; p=0,64), heterogeneidade baixa ( $I^2=0\%$ ). Embora as matrizes tenham demonstrado superioridade, em alguns dos demais desfechos, como: tempo para completar a cicatrização, redução da área, dor e qualidade de vida, as evidências ainda são limitadas ou muito limitadas, em decorrência de viés metodológico e imprecisão, levando à

certeza baixa ou muito baixa, atribuídas aos estudos, conforme julgamento por meio do GRADE. Entretanto, não houve evidências que refutassem a aplicação dessas tecnologias de matriz nas úlceras vasculogênicas. Recomenda-se, dessa forma, a realização de novos estudos que poderão alterar a confiança na estimativa de efeito e, portanto, o grau de certeza destes achados.

Palavras-chave: Enfermagem baseada em evidências. Tecnologia. Revisão. Úlcera da Perna. Matriz extracelular



## ABSTRACT

Vasculogenic ulcers (venous, arterial and mixed) are a type of chronic wound, presenting high prevalence rates and global incidence, they are recurrent, alter the quality of life, susceptible to complications, such as infection, and generate high costs for the service providers. In chronic wounds, high levels of metalloproteinases, in the inflammatory phase, destroy essential extracellular matrix (ECM) proteins, impede cell adhesion, angiogenesis, ECM degrades and delays healing. Matrix technologies stimulate the components or replace the damaged extracellular matrix to optimize healing. This systematic review aimed to synthesize evidence of the diversity of matrix technologies (origin, source and composition), applied as topical coverages and agents in the treatment of vasculogenic ulcers in adults, from 18 years of age, in any care environment. The outcomes were: healing, time to complete healing, infection, reduction of area, pain and quality of life. The recommendations of the Joanna Briggs Institute were followed, the protocol was published (JBISRIIR-2017-003400R1) and registered in PROSPERO (CRD42018100125). It were included Randomized Controlled Trials (RCTs), published in English, Portuguese and Spanish, published from 1960. The studies were identified through the search in the databases MEDLINE/PUBMED, EMBASE, CINAHL, LILACS, WEB OF SCIENCE; bank of theses, dissertations, and platforms of records of RTCs. The quality of the evidence was classified based on the GRADE system. Two independent reviewers identified 992 studies following the eligibility criteria; 41 studies were included, of these 7 included in the meta-analysis. The matrix products were organized into three categories (Collagen, Biocellulose and Other Matrices) and ten subcategories. In the outcome "healing", compared to the non-adherent coverages, in the subcategory human collagen, the meta-analysis favored the human collagen group of the dermal layer, but without statistical significance (RR = 1.21, 95% CI: 0.91-1.60;  $p = 0.20$ ), low heterogeneity ( $I^2 = 28\%$ ). In the subcategory pig collagen, the percentage of healing was significantly higher for the pig collagen group (RR = 1.57, 95% CI: 1.18-2.09,  $p = 0.002$ ), low heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ). In the subcategory bacterial biocellulose, there was a significant difference in the percentage of healing between the groups, however, without statistical significance (RR = 0.74, CI: 95%: 0.37-1.48,  $p = 0.39$ ), low heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ). In the outcome "infection", in the subcategory of human collagen, the results of the meta-analysis favored human collagen, but, without statistical significance (RR = 0.92, 95% CI: 0.64-1.31,  $p = 0.64$ ), heterogeneity low ( $I^2 = 0\%$ ). Although the matrices have shown superiority, in some of the other outcomes, such as: time to complete healing, reduction of area, pain and quality of life, the evidence is still limited or very limited, due to methodological bias and imprecision, leading to low or very low confidence, attributed to the studies, according to GRADE judgment. However, there was no evidence to refute the application of these matrix technologies in vasculogenic ulcers. Therefore, it is recommended to carry out new studies that may after the confidence in the effect estimate and, therefore, the degree of certainty of these findings.

Keywords: Evidence-based nursing. Technology. Review. Leg ulcers. Extracellular Matrices.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA PRISMA DE IDENTIFICAÇÃO, SELEÇÃO E INCLUSÃO DE ESTUDOS .....	78
FIGURA 2 - CATEGORIZAÇÃO E SUBCATEGORIZAÇÃO DOS PRODUTOS DE MATRIZ (COBERTURAS E AGENTES TÓPICOS) COM BASE NA SEMELHANÇA DA COMPOSIÇÃO, A PARTIR DOS ESTUDOS INCLUÍDOS E ANALISADOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA .....	80
FIGURA 3 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	82
FIGURA 4 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE CADA ESTUDO INCLUÍDO NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	83
FIGURA 5 - COLÁGENO HUMANO VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO CICATRIZAÇÃO .....	114
FIGURA 6 - COLÁGENO HUMANO VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO TEMPO PARA COMPLETAR A CICATRIZAÇÃO .....	115
FIGURA 7 - COLÁGENO HUMANO VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO EVENTO ADVERSO-INFECÇÃO .....	116
FIGURA 8 - COLÁGENO HUMANO CAMADA DÉRMICA VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO REDUÇÃO DA ÁREA .....	118
FIGURA 9 - COLÁGENO HUMANO VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO DOR.....	119
FIGURA 10 - COLÁGENO BOVINO VERSUS CONTROLE, DESFECHO CICATRIZAÇÃO.....	121
FIGURA 11 - COLÁGENO BOVINO BICAMADA VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO TEMPO PARA COMPLETAR A CICATRIZAÇÃO .....	122
FIGURA 12 - COLÁGENO BOVINO+CELULOSE VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO EVENTO ADVERSO-INFECÇÃO.....	123
FIGURA 13 - COLÁGENO BOVINO VERSUS CONTROLE, DESFECHO REDUÇÃO DA ÁREA.....	124

FIGURA 14 - COLÁGENO BOVINO+CELULOSE VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO DOR .....	125
FIGURA 15 - COLÁGENO SUÍNO VERSUS CONTROLE, DESFECHO CICATRIZAÇÃO.....	127
FIGURA 16 - COLÁGENO SUÍNO VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO TEMPO PARA COMPLETAR A CICATRIZAÇÃO .....	128
FIGURA 17 - COLÁGENO SUÍNO VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO INFECÇÃO .....	128
FIGURA 18 - BIOCELULOSE VERSUS CONTROLE, DESFECHO CICATRIZAÇÃO.....	131
FIGURA 19 - BIOCELULOSE VERSUS HIDROCOLÓIDE, DESFECHO TEMPO PARA COMPLETAR A CICATRIZAÇÃO.....	132
FIGURA 20 - MEMBRANA DE BIOCELULOSE BACTERIANA VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO EVENTO ADVERSO-INFECÇÃO.....	133
FIGURA 21 - MEMBRANA DE BIOCELULOSE BACTERIANA VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO REDUÇÃO DA ÁREA .....	134
FIGURA 22 - INTERVENÇÃO VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO CICATRIZAÇÃO.....	138
FIGURA 23 - PROTEÍNA SUÍNA VERSUS PROPILENOGLICOL 7%, DESFECHO EVENTO ADVERSO .....	139

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA, ETIOLÓGICA, ANATOMICA E PATOFISIOLÓGICA (CEAP) BÁSICA.....	34
QUADRO 2 - SUMÁRIO DOS EVENTOS NAS FASES DA CICATRIZAÇÃO E A MATRIZ EXTRACELULAR .....	48
QUADRO 3 - DESCRIÇÃO DO NOME COMERCIAL, FABRICANTE E CARACTERÍSTICAS DOS PRODUTOS DE MATRIZ.....	60
QUADRO 4 - FORMULAÇÃO DA QUESTÃO DE PESQUISA COM BASE NO ACRÔNIMO PICO .....	70
QUADRO 5 - ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS MEDLINE/PUBMED .....	73
QUADRO 6 - ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS EMBASE..	74
QUADRO 7 - ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS CINAHL ...	74
QUADRO 8 - ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS WEB OF SCIENCE .....	75
QUADRO 9 - ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS LILACS/BIREME .....	75
QUADRO 10 - ESTRATÉGIA DE BUSCA NA COCHRANE CENTRAL REGISTER OF CONTROLLED TRIALS .....	76
QUADRO 11 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUANTO À IDENTIFICAÇÃO, PAÍS, INTERVENÇÃO/CONTROLE, IDADE, SEXO, TEMPO DE SEGUIMENTO, ÁREA E TEMPO DE DURAÇÃO DA ÚLCERA .....	95
QUADRO 12 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DAS ÚLCERAS VASCULOGÊNICAS EM CADA ESTUDO .....	106

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAWC	- <i>Australian Wound Management Association</i>
ANZCTR	- <i>Australian New Zealand Clinical Trials Registry</i>
AWMA	- <i>Australian Wound Management Association</i>
CAPES	- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCTR	- <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CEAP	- Clínica, Etiológica, Anatômica e Patofisiológica
CINAHL	- <i>Cumulative Index to Nursing and Health Literature</i>
CB	- Colágeno Bovino
CH	- Colágeno Humano
CNA	- Cobertura Não Aderente
CS	- Colágeno Suíno
DeCS	- Descritores em Ciências da Saúde
ECR	- Ensaio Clínico Randomizado
EDF	- <i>European Dermatology Forum</i>
EMBASE	- <i>Excerpta Medica Database</i>
ESVS	- <i>European Society for Vascular Surgery</i>
EWMA	- <i>European Wound Management Association</i>
FCs	- Fatores de Crescimento
GAGs	- Glicosaminoglicanos
GRADE	- <i>Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation</i>
HIF	- Fator Induzível por Hipóxia
IBD	- Índice braquial-dedo do pé
IL	- Interleucina
ITB	- Índice Tornozelo-Braço
IVC	- Insuficiência Venosa Crônica
JB	- <i>Joanna Briggs Institute</i>
LILACS	- <i>Latin American and Caribbean Health Sciences Literature</i>
MEC	- Matriz extracelular
MeSH	- Medical Subject Headings
MBB	- Membrana de Biocelulose Bacteriana



MMPs	- Metaloproteinases
PGs	- Proteoglicanos
SUMARI	- <i>System for the Unified Management, Assessment and Review of Information</i>
TIME	- <i>Tissue, Infection, Moisture, Edge</i>
TIMPs	- <i>Tissue Inhibitors of Metalloproteinases</i>
WHS	- <i>Wound Healing Society</i>
WOCN	- <i>Wound Ostomy and Continence Nurses Society</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>18</b>
1.1 OBJETIVO.....	25
<b>2 APROFUNDAMENTO DA TEMÁTICA .....</b>	<b>26</b>
2.1 ÚLCERAS VASCULOGÊNICAS: ÚLCERAS VENOSAS, ARTERIAIS E MISTAS .....	26
2.1.1 Úlceras Venosas .....	29
2.1.2 Úlceras arteriais e mistas .....	38
2.2 MATRIZ EXTRACELULAR NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS .....	43
2.3 TECNOLOGIAS DE MATRIZ E APLICABILIDADE CLÍNICA .....	53
<b>3 MÉTODO.....</b>	<b>69</b>
3.1 PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA .....	69
Com base no PICO anterior, elaborou-se a seguinte questão de pesquisa:	71
3.2 DIFERENÇAS ENTRE O PROTOCOLO E ESTA REVISÃO .....	71
3.1.2 Localização dos estudos .....	73
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>77</b>
4.1 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	77
4.2 ESTUDOS EXCLUÍDOS .....	78
4.3 ORGANIZAÇÃO DAS INTERVENÇÕES E CONTROLES .....	79
4.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	82
4.4.1 Geração da sequência de alocação .....	84
4.4.2 Ocultação da alocação .....	84
4.4.3 Cegamento dos participantes e profissionais .....	85
4.4.4 Cegamento de avaliadores dos desfechos.....	86
4.4.5 Dados de desfechos incompletos.....	86
4.4.6 Relato de desfecho seletivo .....	91
4.4.7 Outras fontes de viés.....	91
4.5 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	93
4.5.1 Tipo de estudo e ano de publicação .....	101
4.5.2 País e local do estudo .....	101
4.5.3 Tempo de seguimento dos estudos.....	102
4.5.4 Tamanho amostral.....	103
4.5.4 Características da população incluída .....	103

4.5.4.1 Terapia Compressiva .....	109
4.5.4.2 Tratamento das úlceras antes do estudo .....	109
4.5.4.3 Diagnóstico de úlcera venosa.....	111
4.6 ANÁLISE DOS DESFECHOS .....	112
4.6.1 Colágeno Humano <i>versus</i> Cobertura Não Aderente .....	112
4.6.2 - Colágeno Bovino <i>versus</i> controle.....	119
4.6.3 - Colágeno Suíno <i>versus</i> Controle.....	126
4.6.4 - Biocelulose <i>versus</i> controle.....	129
4.6.5 Outras matrizes <i>versus</i> cobertura não aderente.....	137
4.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS RESULTADOS .	141
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>143</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>152</b>
6.1 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA .....	152
6.2 IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA.....	153
6.3 LIMITAÇÕES NA REALIZAÇÃO DESTA REVISÃO SISTEMÁTICA....	155
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>157</b>
<b>APÊNDICE 1- REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUIDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA .....</b>	<b>172</b>
<b>APÊNDICE 2- ESTUDOS REGISTRADOS NAS PLATAFORMAS DE ECR SEM RESULTADOS PUBLICADOS .....</b>	<b>177</b>
<b>APÊNDICE 3- ESTUDOS QUE REQUEREM AVALIAÇÃO QUANTO AOS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....</b>	<b>178</b>
<b>APÊNDICE 4 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS .....</b>	<b>179</b>
<b>APÊNDICE 5 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NESTA REVISÃO SISTEMÁTICA .....</b>	<b>180</b>
<b>APÊNDICE 6- SUMARIZAÇÃO DOS ESTUDOS DE ACORDO A INTERVENÇÃO, CONTROLE E DESFECHOS DE INTERESSE DESTA REVISÃO SISTEMÁTICA .....</b>	<b>184</b>
<b>ANEXO 1- PROTOCOLO PUBLICADO .....</b>	<b>189</b>
<b>ANEXO 2 – GRADE COLÁGENO HUMANO COMPARADO À COBERTURA NÃO ADERENTE NO TRATAMENTO DE ÚLCERA VENOSA .....</b>	<b>198</b>
<b>ANEXO 3 – GRADE COLÁGENO BOVINO COMPARADO AO CONTROLE NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS VENOSAS E MISTAS .....</b>	<b>202</b>

ANEXO 4 – GRADE COLÁGENO SUÍNO COMPARADO AO CONTROLE NO TRATAMENTO DE ÚLCERA VENOSA E MISTA.....	207
ANEXO 5 – GRADE BIOCELULOSE COMPARADO AO CONTROLE NO TRATAMENTO DE ÚLCERA VENOSA .....	209
ANEXO 6 – GRADE OUTRAS MATRIZES COMPARADO AO CONTROLE NO TRATAMENTO DE ÚLCERA VENOSA .....	212

## 1 INTRODUÇÃO

As causas mais comuns para a ocorrência de feridas<sup>1</sup>, em membros inferiores, são as úlceras vasculogênicas<sup>2</sup> venosas, arteriais e/ou mistas. Essas úlceras podem durar de semanas a anos (HELLSTRÖM et al., 2016; O'DONNELL et al., 2014) e apresentar períodos de ulceração, ou seja, uma ferida aberta, seguida por cura e/ou recorrência (MCDANIEL et al., 2002).

Cerca de 50% dessas úlceras são recorrentes em um período de 10 anos; 20% dos indivíduos experimentam 10 ou mais episódios de ulceração e 9,3% (n=1.824) desenvolvem mais de uma úlcera bilateral nos membros inferiores, com etiologia diferente (AGALE, 2013; HELLSTRÖM et al., 2016).

As úlceras que não cicatrizam dentro de seis a oito semanas são mais suscetíveis à infecção (IQBAL et al., 2017; O'DONNELL et al., 2014; VELASCO, 2011).

A presença de bactérias resulta em aumento do tamanho da úlcera e retarda a cicatrização (IQBAL et al., 2017; MADSEN et al., 1996).

A úlcera venosa (UV) é consequência dos danos nas válvulas venosas superficiais e/ou profundas, o que compromete o retorno venoso, ocasionando o aumento da pressão venosa e o déficit do suprimento de oxigênio e fatores de crescimento (GFs) no tecido (ABBADÉ; LASTORIA, 2005; O'DONNELL et al., 2014).

As úlceras arteriais, no entanto, são associadas à interrupção ou diminuição do fluxo sanguíneo, resultando em isquemia tecidual e morte celular devido ao déficit de nutrientes e oxigênio os quais são, frequentemente, associados à arteriosclerose (AGALE, 2013; GREY; HARDING; ENOCH, 2006).

As úlceras mistas são caracterizadas por uma combinação de insuficiência venosa crônica e doença oclusiva arterial periférica (GHAURI et

---

<sup>1</sup>Feridas são lesões teciduais, deformidades ou interrupção de um tecido corpóreo, que acometem camadas superficiais ou profundas (músculos, tendões, ossos, ou órgãos cavitários (GEOVANINI, 2014). Os termos, ferida e lesão, serão utilizados como sinônimos.

<sup>2</sup>Texto extraído da publicação: [https://journals.lww.com/jbisrjr/Fulltext/2018/05000/Effectiveness\\_of\\_extracellular\\_matrix\\_dr\\_essings.12.aspx](https://journals.lww.com/jbisrjr/Fulltext/2018/05000/Effectiveness_of_extracellular_matrix_dr_essings.12.aspx). Revisado em 2019.

al., 1998; PERRIN; LUGLI; MALETI, 2013). Dentre os tipos de úlceras vasculogênicas, 56% a 70% são de origem venosa; 10% a 20% são arteriais e 9% a 26% têm etiologia mista (AFONSO et al., 2013; HELLSTRÖM et al., 2016; VOWDEN, 2010). Afetam aproximadamente de 1% a 3% da população mundial, a partir dos 14 anos de idade, e a prevalência aumenta de acordo com a idade (AFONSO et al., 2013; HALL et al., 2014; PARKER et al., 2015; SOLDEVILLA et al., 2006).

As prevalências de úlceras venosas variam, consideravelmente, de país a país, sendo de 0,2 a 4,5/1000 indivíduos/ano (XIE et al., 2018). Na Inglaterra, por exemplo, de 221 casos; 82,8% eram de origem venosa, enquanto que 17,2% de úlceras mistas (GHAURI et al., 1998). A prevalência global de úlceras arteriais é de 0,01% na atenção primária à saúde (GRAVES; ZHENG, 2014).

A hospitalização é frequente, devido a complicações relacionadas às úlceras vasculogênicas, como edema e infecção (MARSTON et al., 1999). Além disso, os custos são onerosos para os prestadores de serviços (MARSTON et al., 1999; OLIN et al., 1999; PARKER et al., 2015; RAGNARSON TENNVALL; HJELMGREN, 2005).

As úlceras venosas da perna afetam, negativamente, a qualidade de vida do paciente, causando dores, depressão, isolamento social, dificuldades na realização da higiene pessoal, mobilidade física reduzida, desconforto pela presença do exsudato e odor na ferida, e em casos graves, amputação (GREEN et al., 2014; MARSTON et al., 1999; PERSON et al., 2004).

O tratamento das úlceras arterial e mista inclui cirurgia, desbridamento, terapias sistêmicas (antibióticos, analgesia), educação e nutrição do paciente (FEDERMAN et al., 2014; GREY; HARDING; ENOCH, 2006b; O'ROURKE, 2012).

Para úlceras venosas, a terapia compressiva é uma intervenção recomendada pelas diretrizes desta área, com um alto nível de evidência, e a elevação do membro inferior é importante para a melhora do retorno venoso e na diminuição da dor (O'DONNELL; LAU, 2006). Coberturas e agentes tópicos (por exemplo, hidrocoloides, alginatos, hidrogéis, espumas, antimicrobianos) são aplicados para proteger a superfície da úlcera, absorver o exsudato, e proporcionar conforto e um ambiente úmido ideal para a



cicatrização (CARTER et al., 2014; FEDERMAN et al., 2014; O'DONNELL et al., 2014).

A limpeza da ferida é realizada em todas as úlceras vasculogênicas para a remoção do tecido desvitalizado e do excesso de exsudato, por meio do uso de solução salina e água destilada (FERNANDEZ et al., 2012). Antissépticos tópicos são utilizados na limpeza, em caso de presença de infecção (O'MEARA et al., 2014).

A cicatrização das úlceras vasculogênicas é lenta e, em alguns casos, pode não ocorrer (WLASCHEK; SCHARFFETTER-KOCHANNEK, 2005); e, embora não progridam nas fases fisiológicas normais da cicatrização, permanecem na fase inflamatória (ABBADE; LASTORIA, 2005; O'DONNELL et al., 2014).

A cicatrização é um processo dinâmico constituído de fases (inflamação, proliferação e maturação) que envolve interação celular, mediadores químicos, fatores de crescimento e matriz extracelular (MEC) para a reparação tecidual (BAUM; ARPEY, 2005).

O termo “matriz”<sup>3</sup> significa o ambiente e ou/estrutura na qual algo se desenvolve, assim, a MEC está presente nos tecidos e órgãos de humanos e animais. A MEC é considerada o maior componente da pele normal, composta de proteínas (fibronectina, colágeno), glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas que envolvem as células, as quais ficam embebidas em um gel hidrofílico de polissacarídeos, conferindo força, elasticidade, hidratação e resistência da pele a pressões (LABAT-ROBERT; BIHARI-VARGA; ROBERT, 1990; SCHULTZ; LADWIG; WY SOCKI, 2005).

A MEC é uma estrutura dinâmica, em constante remodelação por meio de enzimas, promove interação bioquímica e biofísica entre as células, constituída de receptores denominados integrinas, que promovem a adesão e migração celular, bem como a homeostase extracelular, pois apresenta capacidade de retenção de água (SCHULTZ; LADWIG; WY SOCKI, 2005).

Proteínas essenciais para a formação da MEC são destruídas pelos níveis elevados de metaloproteinases, na fase inflamatória de feridas

---

<sup>3</sup>O termo Matriz nesta RS designa os produtos de matriz que simulam a matriz extracelular (MEC) da pele humana.

crônicas, como as vasculogênicas. A ausência dessas proteínas, interfere na aderência das células na matriz extracelular, o que impossibilita a angiogênese. Assim, a matriz degrada-se e, portanto, retarda a cicatrização (MAST; SCHULTZ, 1996; SCHULTZ; WYSOCKI, 2009).

Dessa forma, as tecnologias de matriz surgem para estimular os componentes ou substituir a matriz extracelular danificada para otimizar a cicatrização de feridas (AGREN; WERTHEN, 2007; HUGHES et al., 2016; SNYDER; SULLIVAN; SCHOELLES, 2012; WOUNDS INTERNATIONAL, 2010).

Essas matrizes fornecem uma espécie de “andaime” para suporte celular, permitindo a interação celular para que ocorra a migração, a proliferação e a diferenciação, promovendo a reepitelização, a revascularização e o fechamento da úlcera. Além da regulação da comunicação e interação celular, em todas as fases da cicatrização (AGREN; WERTHEN, 2007; SCHULTZ; LADWIG; WYSOCKI, 2005). As tecnologias de matriz fazem parte da engenharia tecidual, com vários produtos disponíveis no mercado (HUGHES et al., 2016; SNYDER; SULLIVAN; SCHOELLES, 2012a; WOUNDS INTERNATIONAL, 2010). Há um consenso a respeito dos produtos matriciais diferenciarem-se entre si quanto à origem, à fonte e à composição (WOUNDS INTERNATIONAL, 2010).

Quanto à origem, são classificados em: celular (produtos que usam células vivas aplicadas em uma matriz. Ex.: Apligraf®, Dermagraft®) ou acelular (produtos baseados em matriz, as células biologicamente inertes. Ex.: OASIS™ Wound Matrix (HUGHES et al., 2016; SNYDER; SULLIVAN; SCHOELLES, 2012; WOUNDS INTERNATIONAL, 2010).

Em relação à fonte são obtidos de diferentes formas, como: humanos (ex.: doação de pele humana, prepúcio neonatal, placenta); animais (ex.: suíno, equino, bovino); vegetais (celulose); microalgas (SNYDER; SULLIVAN; SCHOELLES, 2012; WOUNDS INTERNATIONAL, 2010).

A composição dos produtos de matriz é diversa, são: biológica (animal, humana, planta), sintética e de materiais compostos (biológicos e sintéticos (WOUNDS INTERNATIONAL, 2010). Essas matrizes, de diversas origens, são produzidas com características próprias e com distintas formas de aplicação nas feridas (AGREN; WERTHEN, 2007; HUGHES et al., 2016;

SNYDER; SULLIVAN; SCHOELLES, 2012; WOUNDS INTERNATIONAL, 2010) Alguns produtos de matriz acelular (ex.: fontes animais e humanas) utilizados em feridas foram desenvolvidos para remover células, manter a matriz de colágeno e serem biocompatíveis (NATARAJ et al., 2007; WOUNDS INTERNATIONAL, 2010). Outras tecnologias de matriz utilizam proteínas da MEC (ex.: matriz não-colágeno) (AGREN; WERTHEN, 2007; FOGH; NIELSEN; DAM, 2012). Essas proteínas estimulam a produção de fatores de crescimento endotelial vascular e proteinases que regulam a degradação e a deposição da MEC, essencial para a reepitelização da ferida (AGREN; WERTHEN, 2007).

Há evidências de aplicação clínica de alguns produtos de matriz acelular animal, como a biológica, derivada da submucosa de um intestino suíno, associada à terapia compressiva<sup>4</sup>, a qual demonstrou maior percentual de cicatrização, sendo de 55% (34/62) das úlceras venosas, se comparado aos 34% (20/58), em participantes submetidos somente a cuidados padrão, em 12 semanas, resultado estatisticamente significativo ( $p = .0196$ ) (MOSTOW et al., 2005).

Essa matriz biológica proporcionou melhora na qualidade de vida dos portadores de úlceras mistas, em se tratando do conforto, da redução da dor e da diminuição do tempo de troca de curativos (ROMANELLI, 2007).

Há outras evidências da aplicação da matriz biológica na redução de eventos adversos, o que demonstrou menor percentual de infecção em úlceras venosas, se comparado ao grupo tratado com cobertura não aderente, em doze semanas de tratamento (HARDING et al., 2013).

Um estudo evidenciou que a média de tempo para completar a cicatrização, em úlceras venosas, com o uso de uma matriz sintética foi significativamente menor (41 dias), se comparado à média de tempo de 104 dias para o grupo tratado com cobertura não aderente ( $p=0,029$ ) (ALVAREZ et al., 2017).

Outro estudo multicêntrico com proteínas de matriz suína (biossintética) e terapia compressiva identificou maior redução do percentual

---

<sup>4</sup>A terapia compressiva apresenta alto nível de evidência e, portanto, recomendada no tratamento da insuficiência venosa (MARSTON et al., 2016).

da área da úlcera venosa de 33,8%, em 12 semanas, comparado a 25,6% para o grupo tratado com propilenoglicol (VOWDEN et al., 2006).

Salienta-se que a cicatrização, tempo para completar a cicatrização, presença de evento adverso (infecção), redução da dor, redução da área e a melhora da qualidade de vida, são os desfechos relevantes ao avaliar a efetividade das tecnologias no tratamento de feridas crônicas e, portanto, evidenciados em diversos estudos com produtos de matriz, como citado nos parágrafos anteriores (ALVAREZ et al., 2017; HARDING et al., 2013; MOSTOW et al., 2005; ROMANELLI, 2007; VOWDEN, 2006).

Os custos médios anuais com matrizes, incluindo custos adicionais com visitas médicas, curativos compressivos, visitas domiciliares de saúde, gestão de eventos adversos e hospitalizações totalizaram US\$ 20,041, comparado a US\$ 27,493 com Bota de Unna (SCHONFELD et al., 2000). Um estudo recente de custo-efetividade identificou custos diretos, discretamente inferiores para a matriz (US\$ 2,527), se comparados aos cuidados padrão isoladamente (US\$ 2,540), em úlceras venosas e mistas (ROMANELLI, 2016).

Estudos isolados demonstraram que os produtos de matriz (ex.: biológica, sintética e biossintética) têm sido uma relevante opção para o tratamento das úlceras vasculogênicas (ALVAREZ et al., 2017; MOSTOW et al., 2005; ROMANELLI, 2007; VOWDEN, 2006). Nesse contexto, a revisão sistemática permite a sumarização e a análise das evidências, por meio de etapas rigorosas e predefinidas, avaliando a qualidade e a aplicabilidade clínica da evidência (MISRA; AGARWAL, 2018).

No contexto atual, há outras revisões sistemáticas publicadas acerca do tratamento das úlceras venosas com produtos de matriz. Entretanto, estas revisões não contemplam todos os tipos de matrizes, de acordo com a origem, fonte e composição. Desta forma, salienta-se que estas revisões fornecem análises parciais a respeito da efetividade da matriz. (BARBER et al., 2006; BOUZA; MUNOZ; AMATE, 2005; GREER et al., 2013; JONES et al., 2013; NELSON, 2016; O'DONNELL; LAU, 2006).

Além disso, a revisão sistemática é um método rigoroso, e o não cegamento dos revisores, durante a seleção dos estudos e extração dos dados, como evidenciado em uma destas revisões, gera um risco de viés

metodológico no desenvolvimento da revisão (BOUZA; MUNOZ; AMATE, 2005).

Destaca-se que alguns desfechos relevantes no tratamento das úlceras vasculogênicas não foram abordados por estas revisões, como: a redução da área (BARBER et al., 2006); a qualidade de vida (BARBER et al., 2006; BOUZA; MUNOZ; AMATE, 2005); a infecção e a dor (BOUZA; MUNOZ; AMATE, 2005). Em outra revisão, as úlceras mistas não foram estudadas (O'DONNELL; LAU, 2006).

Desta forma, é relevante uma revisão de evidências atualizada, que contemple a diversidade das tecnologias de matriz (origem, fonte e composição), que sumarie e analise as evidências disponíveis, com a devida observância aos seguintes desfechos: cicatrização, tempo para completar a cicatrização, infecção, redução da área, dor, e a qualidade de vida. Assim, esta revisão sistemática<sup>5</sup> foca na avaliação da efetividade dos produtos de matriz para o tratamento de úlceras vasculogênicas incluindo matrizes celular e acelular, de diferentes fontes e composições (biológica, sintética e biossintética), sob diferentes formas de aplicação (ex.: coberturas e agentes tópicos).

Assim, formulou-se a seguinte questão de pesquisa:

Qual é a efetividade da aplicação de produtos de matriz, como coberturas e agentes tópicos, para o tratamento de úlceras venosas, arteriais e mistas, se comparado à terapia de compressão isolada, com quaisquer tipos de coberturas e agentes tópicos ou placebos, em adultos a partir de 18 anos, em qualquer ambiente de cuidado?

---

<sup>5</sup>Esta pesquisa está vinculada à linha de pesquisa Tecnologia e Inovação para o Cuidar em Saúde e Enfermagem e ao Grupo de Pesquisa Tecnologia e Inovação em Saúde: Fundamentos para a Prática Profissional (TIS) do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da UFPR.

## 1.1 OBJETIVO

O objetivo desta revisão é sintetizar as melhores evidências disponíveis sobre a efetividade da aplicação de produtos de matriz, como coberturas ou agentes tópicos, para o tratamento de úlceras venosas, arteriais e mistas, se comparado à terapia de compressão isolada, com quaisquer tipos de coberturas e agentes tópicos ou placebos, em adultos a partir de 18 anos, em qualquer ambiente de cuidado.



## 2 APROFUNDAMENTO DA TEMÁTICA

Este capítulo tratará a respeito das úlceras vasculogênicas, no que tange à epidemiologia, aos conceitos, fisiopatologia, características clínicas e tratamento; a cicatrização de feridas e as funções da matriz extracelular, bem como as tecnologias de matriz e sua aplicabilidade clínica.

### 2.1 ÚLCERAS VASCULOGÊNICAS: ÚLCERAS VENOSAS, ARTERIAIS E MISTAS

As feridas crônicas incluem as lesões por pressão e as úlceras de perna/membros inferiores, as quais compreendem, por exemplo, as vasculogênicas e pé diabético (FRYKBERG; BANKS, 2015); Há estudos que não apresentam a diferenciação da etiologia das úlceras de perna, o que dificulta a determinação de prevalência dos diferentes tipos (HERBER; SCHNEPP; RIEGER, 2007). Além disso, 9,3% dos portadores de feridas crônicas apresentam mais de uma úlcera de perna e de etiologia diferente (HELLSTRÖM et al., 2016).

Há uma ampla variação epidemiológica dessas feridas crônicas, em diferentes países. Estudos indicam que as úlceras vasculogênicas são as mais comuns, e que afetam de 1 a 3% da população mundial, com variação de 42,2% a 70%, se comparada a outros tipos de úlceras de perna, por exemplo, o pé diabético (HELLSTRÖM et al., 2016; HEYER et al., 2016; PARKER et al., 2015).

As úlceras vasculogênicas compreendem as úlceras venosas, arteriais e mistas, sendo que as úlceras venosas são as mais comuns, e abrangem 56 a 70% dos casos; 10 a 20% são de origem arterial e 09 a 26% de etiologia mista (AFONSO et al., 2013; APOLLONIO et al., 2016; HELLSTRÖM et al., 2016; VOWDEN, 2010).

A úlcera vasculogênica acomete jovens a partir dos 14 anos (SOLDEVILLA et al., 2006) e adultos em qualquer idade, mas a prevalência é superior em idosos (AFONSO et al., 2013; HALL et al., 2014; HELLSTRÖM et al., 2016; PARKER et al., 2015).

Há fatores de risco que predisõem o desenvolvimento dessas úlceras, tais como: a obesidade, o diabetes mellitus e, em 100% dos casos, a insuficiência venosa, seguida da hipertensão arterial sistêmica (APOLLONIO et al., 2016).

As úlceras vasculogênicas são recidivantes, ou seja, com períodos de ulceração, seguidos de cicatrização, essas recidivas duram de 3 a 10 anos (AGALE, 2013; HELLSTRÖM et al., 2016; MCDANIEL et al., 2002).

Assim, a convivência com as úlceras vasculogênicas afeta a qualidade de vida dos pacientes e o desempenho das atividades cotidianas. A dor é uma das principais causas de sofrimento, com prevalências que variam de 51 a 86%, principalmente em úlceras venosas (HELLSTRÖM et al., 2016; SALVETTI et al., 2014). A dor afeta o sono, ocasiona cansaço e indisposição para o trabalho, isolamento social e limitações físicas, como dificuldade em realizar a higiene pessoal. As trocas frequentes de curativos, a presença de exsudato e o odor desagradável da úlcera geram angústia, vergonha, medo, tristeza, irritabilidade, depressão e mau humor (GREEN et al., 2014; HERBER; SCHNEPP; RIEGER, 2007; PERSON et al., 2004). Em casos mais graves é necessária a amputação do membro acometido (MARSTON et al., 1999; NELZÉN; BERGQVIST; LINDHAGEN, 1997; RAGNARSON TENNVALL; HJELMGREN, 2005).

O custo médio anual no Reino Unido, por exemplo, para o tratamento da úlcera venosa crônica varia de € 814 a € 1994, e esse custo eleva-se quando há maior frequência na troca dos curativos, atingindo valores entre € 1332 e € 2585, em se tratando da Suécia, por exemplo (RAGNARSON TENNVALL; HJELMGREN, 2005).

A cicatrização das úlceras venosas é lenta e, em alguns casos, não ocorre (WLASCHEK; SCHARFFETTER-KOCHANNEK, 2005). As úlceras que não cicatrizam, em períodos de seis a oito semanas, são mais suscetíveis a infecções (IQBAL et al., 2017). Achados microbiológicos sugerem que até 100% das úlceras são colonizadas por bactérias, e contêm flora polimicrobiana. A presença de microrganismos, eventualmente, induz a um aumento da área da úlcera e retarda a cicatrização (IQBAL et al., 2017; MADSEN et al., 1996).

Úlceras venosas com áreas maiores demandam um período maior de tempo para cicatrizar e os custos elevam-se, em média, para \$ 1327 para tratá-las, em se tratando de áreas inferiores a 5cm<sup>2</sup> e \$ 5289 para úlceras superiores a 20cm<sup>2</sup> (MARSTON et al., 1999; PARKER et al., 2015). Os custos são acrescidos conforme a quantidade de exsudato, pois necessitam de troca de curativos mais frequente (MARSTON et al., 1999).

Um estudo de coorte prospectivo evidenciou um custo total médio por paciente de US \$ 9685 e envolveu 75 portadores de úlceras venosas, submetidos a diversos tratamentos e curativos. Esse estudo considerou gastos em diferentes contextos de cuidados, como o hospitalar, o domiciliar e o ambulatorial, assim como a frequência de internações e visitas médicas (OLIN et al., 1999).

Na enfermagem, 22% do tempo de trabalho é destinado ao tratamento de úlceras e o impacto delas, em âmbito mundial, nas dimensões psicossocial e econômica, por exemplo, motivou diversas entidades e organizações internacionais a disponibilizarem *guidelines*, com orientação para o manejo e tratamento (HAMPTON, 2003).

Dentre essas entidades e organizações, destacam-se: *Australian Wound Management Association and New Zealand Wound Care Society* (2011); *Wound Ostomy and Continence Nurses Society (WOCN)*(2011); *AAWC, AWMA, EWMA* (2016); *European Dermatology Forum (EDF)*(2014); *Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum* (2014); *European Society for Vascular Surgery (ESVS)* (2015); *Wound Healing Society (WHS) guidelines for arterial ulcers* (2016); *The European Wound Management Association (EWMA)* (2016); *Wound Healing Society (WHS) guidelines for arterial ulcers* (2016).(AWMA, 2011; FEDERMAN et al., 2014; FRANKS et al., 2016; MARSTON et al., 2016, 1999; MOORE et al., 2014; NEUMANN et al., 2014; O'DONNELL et al., 2014; WITTENS et al., 2015; WOUND, OSTOMY, 2005).

A complexidade das úlceras vasculogênicas requer uma abordagem ampla e sistematizada, o envolvimento colaborativo de equipes, multidisciplinar e interdisciplinarmente, nos diferentes níveis de atuação (enfermagem, médicos especialistas, serviços de saúde) e dos pacientes como parceiros do cuidado, com objetivos e metas definidos em conjunto, e

acompanhamento constante dos resultados (FRANKS et al., 2016; MOORE et al., 2014). As competências do enfermeiro no âmbito da prevenção e do gerenciamento de feridas, de acordo com a Resolução do COFEN, Nº 567/2018, permeia a coordenação e a supervisão da equipe de enfermagem, em atendimento aos princípios da Política Nacional de Segurança do Paciente, bem como auxiliar na elaboração de protocolos institucionais (CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM COFEN, 2018).

A atuação do enfermeiro é abrangente, realizando avaliações completas e contínuas da pele; solicitando exames (Programas de Saúde/ou Protocolos Institucionais) implementando planos de intervenção individualizados (realizando curativos, prescrevendo agentes tópicos e coberturas), além de coordenar e/ou participar da avaliação, incorporação e aplicabilidade de diversas tecnologias para prevenção e tratamento de feridas e também pode atuar na área da educação permanente (CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM COFEN, 2018).

### 2.1.1 Úlceras Venosas

O sistema venoso é composto por veias superficiais e profundas, além das perfurantes, responsáveis pela drenagem do sangue do sistema venoso superficial para o profundo (VALENCIA et al., 2001). O retorno do sangue da periferia para o coração depende de dois mecanismos: o primeiro consiste em um sistema de válvulas unidirecionais, no interior das veias, que auxilia na manutenção da pressão venosa, e impede o fluxo retrógrado (AGALE, 2013; VALENCIA et al., 2001).

O segundo mecanismo refere-se à musculatura ao redor da rede venosa, denominada de “bomba muscular da panturrilha”, que se contrai e exerce uma pressão na fáscia muscular, a qual comprime as veias e promove o retorno venoso durante a deambulação (VALENCIA et al., 2001).

Assim, qualquer condição que altere o fluxo venoso ocasiona a úlcera venosa, lesão de pele aberta, localizada na perna ou no pé, que ocorre em uma área afetada pela hipertensão venosa (O'DONNELL et al., 2014).

Embora o mecanismo fisiopatológico da úlcera venosa ainda não seja totalmente compreendido, alguns eventos fisiológicos estão associados à sua formação (COLLINS; SERAJ, 2010; FALANGA; EAGLSTEIN, 1993). A insuficiência venosa crônica (IVC) é umas das principais causas de úlcera venosa (ABBADE; LASTORIA, 2005; VALENCIA et al., 2001).

A IVC consiste em uma anormalidade do funcionamento do sistema venoso, que pode acometer veias superficiais, perforantes e profundas, decorrente de refluxo, devido à incompetência valvar; obstrução do fluxo venoso ou ambas as situações, o que resulta em aumento da pressão venosa (hipertensão venosa) (LIGI et al., 2016).

Na hipertensão venosa, a alteração das válvulas unidirecionais acarreta um fluxo retrógrado do sangue. A obstrução do fluxo, em casos de trombose venosa, altera a fluidez do sangue e o bombeamento ineficiente dos músculos da panturrilha impedindo o esvaziamento venoso. Como consequência, o sangue permanece estagnado no sistema venoso (AGALE, 2013; VALENCIA et al., 2001).

Algumas teorias permeiam as alterações ocasionadas pela hipertensão venosa (AGALE, 2013). A primeira delas é a deposição de fibrina pericapilar, na qual o sangue estagnado leva a uma distensão dos capilares, tornando a membrana celular altamente permeável, as macromoléculas como o fibrinogênio extravasam do interior dos vasos para a derme e formam punhos de fibrina que aderem ao entorno dos capilares, impedindo a entrada de oxigênio e nutrientes, resultando em hipóxia tecidual (AGALE, 2013; FALANGA; EAGLSTEIN, 1993; VALENCIA et al., 2001).

Outra molécula que extravasa é a  $\alpha$  macroglobulina, sintetizada por macrófagos e fibroblastos que se ligam a diferentes fatores de crescimento, os aprisionam, alteram sua concentração, tornando-os indisponíveis ou inibindo sua ação, o que interfere na formação do novo tecido, como o Fator de transformação do crescimento beta (*Transforming growth factor beta- TGF- $\beta$* ), o qual impede a diferenciação celular (FALANGA; EAGLSTEIN, 1993).

A segunda é o aprisionamento de leucócitos, diferentes células do sistema leucocitário, como linfócitos T e macrófagos aderem-se no interior dos vasos, o que resulta em maior liberação de mediadores pró-inflamatórios, como citocinas, o que aumenta os danos nos capilares e, portanto, a

permeabilidade capilar, potencializando a isquemia tecidual (AGALE, 2013; FALANGA; EAGLSTEIN, 1993; RAFFETTO, 2016 ).

A terceira é a teoria da microangiopatia, a hipertensão venosa provoca distensão dos capilares danificando-os. Ocorre, dessa forma, uma maior formação de microtrombos no interior dos vasos, o que impede a irrigação sanguínea em outras áreas, reduz a oxigenação, forma necrose tecidual e como resultado tem-se a úlcera venosa (AGALE, 2013).

O aumento da pressão venosa, o processo inflamatório gerado no sistema venoso, bem como as anormalidades venosas alteram o microambiente da úlcera venosa e retardam a cicatrização (LIGI et al., 2016; O'DONNELL et al., 2014; PARKER et al., 2015). Um diagnóstico preciso é essencial para diferenciar as úlceras venosas das arteriais e mistas, e assim, evitar tratamentos inadequados que ocasionem a deterioração da ferida postergando a cicatrização ou que prejudiquem o indivíduo (AGALE, 2013).

Para determinação do diagnóstico das úlceras venosas é necessária uma avaliação sistemática e abrangente acerca da história clínica, da dor, das manifestações clínicas, incluindo um exame físico detalhado dos membros inferiores e da úlcera venosa, além de exames complementares (*duplex scan*, ultrassonografia *Doppler*, pletismografia), sempre que necessário, a fim de apoiar o diagnóstico e definir o tratamento (AWMA, 2011; O'ROURKE et al., 2011).

Na história clínica destaca-se a avaliação de fatores de risco, diretos e indiretos. Os diretos compreendem a presença de doenças crônicas como: diabetes e hipertensão, obesidade, presença de varizes, histórico de trombose venosa profunda, IVC, uso de drogas que interfiram na cicatrização (ex. corticoides, anti-inflamatórios) e episódios de recorrência das úlceras. Os indiretos compreendem histórico familiar de varizes, exposição a traumas antes do desenvolvimento da úlcera (GREY; HARDING; ENOCH, 2006; PARKER et al., 2015; VELASCO, 2011).

A dor é um sintoma frequente, descrita como: latejante, acompanhada de sensação de peso nos membros inferiores e cansaço, principalmente quando o indivíduo está em posição ortostática ou com os membros inferiores suspensos, exacerbando-se ao fim do dia (AGALE, 2013; VALENCIA et al., 2001; VELASCO, 2011).



A elevação do membro auxilia na redução da dor, pois otimiza o retorno venoso (AWMA, 2011; VELASCO, 2011). A piora da dor pode ser indicativo de infecção local (VALENCIA et al., 2001). As manifestações clínicas da IVC consistem na dilatação e deformidade das veias do sistema venoso superficial, as quais apresentam-se tortuosas, com coloração púrpuro-azulada, nos membros inferiores (AWMA, 2011). Essas veias são de diferentes tamanhos, apresentam-se isoladas ou combinadas, acometem cerca de 1/3 dos indivíduos com idade inferior a 25 anos, aumentando em 70% em idosos (GOLDMAN, 2010).

São classificadas em telangiectasia (menor de 1mm), reticulares (entre 1mm e 4mm diâmetro) e varizes (superiores a 4mm diâmetro) (GOLDMAN, 2010). As varizes são consideradas como um dos primeiros sinais clínicos evidentes de IVC (ABBADE; LASTORIA, 2005; VALENCIA et al., 2001). As úlceras venosas desenvolvem-se, em média, 25 anos após o surgimento das varizes (VELASCO, 2011).

Acompanhadas das deformidades anatômicas da rede venosa, diversas alterações cutâneas são identificadas, e precedem a úlcera venosa e/ou estão presentes quando a úlcera está aberta (ABBADE; LASTORIA, 2005; AGALE, 2013; VALENCIA et al., 2001).

A presença de edema nos membros inferiores é comum, acomete 83,6% dos portadores de IVC, é decorrente do extravasamento do fluido dos capilares locais, que podem provocar prurido e sensação de ardência nos membros inferiores (ABBADE; LASTORIA, 2005; AGALE, 2013; O'ROURKE et al., 2011; VALENCIA et al., 2001).

Com a alta pressão hidrostática pericapilar, ocasionada pela hipertensão venosa, os eritrócitos degradam-se e a hemossiderina (ferropigmento castanho - produto da degradação) extravasa, permanece visível na epiderme levando a uma hiperpigmentação, com petéquias e equimoses, denominada de dermatite ocre (BARCELOS et al., 2015; VELASCO, 2011). A hiperpigmentação está presente em 78,2% dos casos de portadores de IVC (AGALE, 2013).

Na IVC de longa data, além da hiperpigmentação, a presença de mastócitos e macrófagos ao redor dos capilares promove um estado inflamatório agudo e uma fibrose crônica, caracterizando a

lipodermatoesclerose, onde a epiderme apresenta-se endurecida, atrofiada, podendo envolver todo o terço inferior da perna e tornozelo, sugerindo a semelhança de garrafa invertida. O endurecimento excessivo da lipodermatoesclerose pode ser um indicativo do retardo da cicatrização das úlceras venosas (RAFFETTO, 2016; VELASCO, 2011).

Destaca-se que a presença de lipodermatoesclerose, concomitante a edema, eleva a temperatura dos membros inferiores e, em muitos casos, não é possível a palpação do pulso (O'ROURKE et al., 2011).

Outra alteração cutânea, decorrente de alta permeabilidade vascular, é o eczema, com presença de dermatite, caracterizada por áreas de vermelhidão e presença de placas escamosas. Quando a úlcera venosa está presente, a dermatite demarca as bordas da ferida (O'ROURKE et al., 2011; VELASCO, 2011), e torna a pele mais sensível, sendo que medicações tópicas podem potencializá-la.

Em 95% dos casos, as úlceras venosas localizam-se na região distal dos membros inferiores, no maléolo medial, superficialmente, apresentam bordas irregulares e, eventualmente, são profundas (ABBADE; LASTORIA, 2005; GREY; HARDING; ENOCH, 2006; O'ROURKE et al., 2011; VALENCIA et al., 2001; VELASCO, 2011).

O leito da ferida apresenta tecido de granulação, crostas de coloração amarela, tecido marrom escuro, necrótico ou esbranquiçado (AGALE, 2013; O'ROURKE et al., 2011; VALENCIA et al., 2001). A exsudação é intensa. (O'ROURKE et al., 2011; RAFFETTO, 2016) e as margens da úlcera apresentam as alterações cutâneas já mencionadas, como a dermatite, a lipodermatoesclerose, a hiperpigmentação e edema, presença de varizes, hiperemia característica do processo inflamatório e maceração decorrente do exsudato excessivo (O'ROURKE et al., 2011; RAFFETTO, 2016).

Como forma de padronizar a avaliação da doença venosa e definir sua gravidade, em 1994, foi introduzido um sistema de classificação de doenças venosas crônicas pelo *International Consensus Committee on Chronic Venous Disease*, denominado Classificação Clínica, Etiológica, Anatômica e Patofisiológica (CEAP), conforme evidencia o QUADRO 1 (PORTER; MONETA, 1995).

Em 2004, esse sistema de classificação foi reformulado, mantendo a possibilidade de uma análise descritiva da úlcera, com melhora das definições e acréscimo de categorias, além da facilidade de aplicação pela simplicidade, sendo a categoria C6 mais preditiva de gravidade (EKLÖF et al., 2004).

Os *guidelines* recomendam um sistema de classificação de úlceras venosas que incorpore a gravidade da doença venosa, assim como a avaliação da eficácia do tratamento. Dessa forma, o CEAP é padronizado mundialmente (AWMA, 2011; FRANKS et al., 2016), segue sua descrição:

QUADRO 1 - CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA, ETIOLÓGICA, ANATÔMICA e PATOFISIOLÓGICA (CEAP) BÁSICA

<b>Classificação Clínica</b>
C0 Não há sinais visíveis e palpáveis de úlcera venosa
C1 Telangiectasias e veias reticulares
C2 Veias varicosas
C3 Edema
C4a Pigmentação e/ou eczema
C4b Lipodermatoesclerose e/ou atrofia branca
C5 Úlcera venosa cicatrizada
C6 Úlcera venosa ativa
CS Sintomático, incluindo dor, sensação de peso ou aperto, irritação cutânea, câibras musculares
CA Assintomático
<b>Classificação etiológica</b>
Ec Congênita
Ep Primária
Es Secundária (pós trombótica)
En Sem etiologia identificada
<b>Classificação anatômica</b>
As Veias superficiais
Ad Veias profundas
An Sem localização identificada
<b>Classificação fisiopatológica</b>
Pr Refluxo
Po Obstrução
Pr,o Refluxo e Obstrução
Pn Sem fisiopatologia identificada

FONTE: (EKLÖF et al., 2004).

Em mais de 70% dos casos, é possível realizar o diagnóstico por critérios clínicos, porém, a realização de exames complementares auxilia no diagnóstico (VALENCIA et al., 2001).

O índice tornozelo-braço (ITB), exame não invasivo, é calculado por meio da medição da pressão arterial dos membros superiores e do membro inferior acometido, com a finalidade de descartar a possibilidade de doença arterial concomitante, relevante para a determinação do tratamento adequado, como o uso de terapia compressiva (O'DONNELL et al., 2014).

Um ITB inferior a 0,9 é indicativo de doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), e se  $< 0,5$  faz-se necessária intervenção cirúrgica (O'DONNELL et al., 2014). A terapia compressiva não é recomendada se ITB  $> 0,8$  mmHg (MARSTON et al., 2016; O'DONNELL et al., 2014).

Exames que avaliam a microcirculação são recomendados pelos *guidelines*, como o laser doppler e a ecografia vascular, os quais permitem a visualização do sistema venoso superficial, profundo e perfurante, se há a presença de obstrução venosa ocasionada por trombose venosa profunda (TVP) e incompetência valvar, por meio do fluxo e refluxo venoso e das artérias. Esses exames não só auxiliam na determinação do diagnóstico, como também permitem identificar padrões de alterações venosas que poderão implicar no tratamento, assim servem de acompanhamento durante a aplicação de tecnologias terapêuticas (FRANKS et al., 2016; MARSTON et al., 2016; O'DONNELL et al., 2014).

Caso não seja possível o diagnóstico por meio do doppler e da ecografia vascular, outros exames são recomendados; como a pletismografia venosa, que fornece parâmetros do tempo do refluxo venoso global, presença de obstruções e déficit do funcionamento da bomba muscular da panturrilha. Considera-se a presença de IVC se o tempo de refluxo venoso for  $> 20/25$  segundos (AWMA, 2011; FRANKS et al., 2016; O'DONNELL et al., 2014).

Após o diagnóstico é necessária uma abordagem de tratamento abrangente e sistematizada para a gestão de úlceras venosas, o que inclui tratar a causa (ex.: insuficiência venosa) e a úlcera (SCHONFELD et al., 2000).

Assim, a preparação do leito da ferida ou "*Wound bed preparation*" tem por objetivo otimizar a cicatrização e facilitar a eficácia das intervenções

terapêuticas aplicadas, identificar barreiras que afetam o portador da ferida e a ferida, de forma dinâmica, pois por meio das mudanças observadas na lesão pode-se estabelecer o uso de tecnologias apropriadas (SCHONFELD et al., 2000). É representado pelo mnemônico TIME (tecido, inflamação/infecção, umidade e epitelização), que consiste na remoção do tecido inviável, o controle de exsudato e da colonização bacteriana, assim como a manutenção da umidade, visando estimular a cicatrização das úlceras vasculogênicas (SCHULTZ et al., 2003).

A limpeza realizada a cada mudança de cobertura tem a finalidade de remover o tecido desvitalizado e o excesso de exsudato do leito da ferida, com uso de solução salina, água destilada ou produtos bactericidas (AWMA, 2011; FERNANDEZ et al., 2012).

Independente da solução a ser utilizada, as recomendações dos *guidelines* é que sejam atóxicas, neutras, não irritantes e que o processo de limpeza ocasione o mínimo de traumatismo químico ou mecânico possível (O'DONNELL et al., 2014).

Faz-se necessária a limpeza, com produtos de pH neutro, da pele ao redor da úlcera venosa, que se apresenta descamativa, com eczema e hipersensibilidade local (AWMA, 2011), e da mesma forma o uso de hidratantes (FRANKS et al., 2016).

O tecido desvitalizado aumenta a colonização da ferida por bactérias, a inflamação e produção de toxinas pelas células *guidelines* recomendam a realização do desbridamento, por métodos mecânicos, enzimáticos, biológicos ou autolíticos. Em casos de presença de escara, indica-se o desbridamento cirúrgico, mediante avaliação individual apropriada de cada portador da úlcera venosa (AWMA, 2011; O'DONNELL et al., 2014).

Para o controle da colonização bacteriana, embora ainda controverso, há recomendações para a aplicação inicial de antibióticos sistêmicos orais e tópicos, uma vez que esses, segundo estudos, reduzem em quatro semanas, até 20% a área da úlcera venosa, se comparado ao uso do placebo (O'MEARA et al., 2013). Esse tratamento é indicado para os casos em que haja confirmação clínica, cultura positiva ou presença de infecção da úlcera, no entanto, o uso rotineiro deve ser evitado (NEUMANN et al., 2014; O'DONNELL et al., 2014).

A aplicação de coberturas é essencial ao tratamento, pois mantém a umidade, controla o exsudato e protege a superfície das úlceras vasculogênicas (O'DONNELL et al., 2014). Além de não ser aderente, facilita a remoção e ocasiona menos dor durante as trocas (FRANKS et al., 2016).

Coberturas primárias, com alta capacidade de absorção para as úlceras com exsudação excessiva, como espumas e alginatos são recomendados (O'DONNELL et al., 2014). Em casos de úlceras pouco exsudativas, recomendam-se os hidrocoloides (FEDERMAN et al., 2014; NEUMANN et al., 2014). O tipo de cobertura a ser aplicado, depende da avaliação da úlcera, e da disponibilidade dos sistemas de saúde (custo, acessibilidade) (AWMA, 2011).

A terapia compressiva apresenta alto nível de evidência, é fortemente recomendada para o tratamento das úlceras venosas, pois auxilia no retorno venoso, reduz a pressão e a estase venosa, o risco de recorrência, diminui o edema dos membros inferiores e otimiza a cicatrização (O'DONNELL et al., 2014).

Há uma variedade de dispositivos de compressão compostos por diferentes materiais, como: bandagens, sistemas elásticos e inelásticos, compressão pneumática intermitente (CPI), com intensidades de pressão distintas (O'MEARA et al. 2012; WITTENS et al., 2015). A escolha baseia-se no resultado do ITB, uma vez que recomenda-se o uso se o ITB for  $\geq 0,8$  (FRANKS et al., 2016).

Sistemas de compressão de múltiplas camadas elásticas fornecem compressão maior que 40 mmHg e são mais rígidos, se comparados a sistemas simples e, portanto, com maior recomendação, a depender da tolerância do indivíduo (O'MEARA et al., 2012; MARSTON et al., 2016). O uso de CPI está restrito na ausência de outros tipos de compressão (FRANKS et al., 2016).

### 2.1.2 Úlceras arteriais e mistas

As úlceras arteriais ou isquêmicas são decorrentes da insuficiência arterial, ocasionada pela redução gradual ou interrupção abrupta do fluxo sanguíneo das artérias, impedindo o fornecimento de sangue para o tecido, com consequente hipóxia, redução da oxigenação e nutrição, morte celular e formação da lesão tecidual ulcerativa (AGALE, 2013).

A principal causa é a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), que promove um estreitamento ou a obstrução da luz dos vasos, acometendo de 10 a 25% indivíduos com idade superior a 55 anos, com aumento de mais de 10% em indivíduos entre 60 e 70 anos (NORMAN; EIKELBOOM; HANKEY, 2004; CRIQUI; ABOYANS, 2015).

A DAOP é decorrente, principalmente, da aterosclerose, acúmulo de gorduras nas paredes dos vasos, que desencadeia um processo inflamatório na túnica das artérias com consequente obstrução, parcial ou total, ocasionada por múltiplos fatores de risco, relacionados à presença de diabetes mellitus, hipertensão, tabagismo, idade, dislipidemia, obesidade, entre outros. A presença de tromboembolismo ocasiona oclusão das artérias e, portanto, contribui para a formação das úlceras (GREY; HARDING; ENOCH, 2006).

As úlceras arteriais localizam-se nas proeminências ósseas da perna e dos pés, entre os artelhos, calcanhar, região lateral dos pés, tornozelo (AGALE, 2013; GREY; HARDING; ENOCH, 2006). São profundas, com formato arredondado, bordas delimitadas e pálidas, o leito com tecido fibrótico amarelo, tecido de granulação ausente ou em pouca quantidade e pálido, por vezes, presença de escara e exposição de tendão e demais tecidos (AGALE, 2013; GREY; HARDING; ENOCH, 2006; O'ROURKE et al., 2011; VALENCIA et al., 2001). Há pouca ou nenhuma exsudação, o aumento pode ser indicativo da presença de infecção (AGALE, 2013; O'ROURKE et al., 2011).

As margens da úlcera arterial apresentam-se com eritema, pele brilhante e fina, ausência de pelos ou esses, se presentes, finos e quebradiços. Anormalidades nas unhas, como deformidades, opacidade,



fragilidade e até perda, ocorrem devido ao déficit nutricional pela redução do aporte sanguíneo (GREY; HARDING; ENOCH, 2006; VALENCIA et al., 2001).

A deficiência de aporte sanguíneo reduz o pulso pedal e tibial, diminuindo de 4-5 segundos o tempo de enchimento capilar, o que torna as extremidades frias e caracteriza a palidez cutânea, com piora durante a elevação do membro (GREY; HARDING; ENOCH, 2006; VALENCIA et al., 2001). No entanto, em outros casos, a elevação do membro, a caminhada ou permanência em repouso pioram a dor, que pode ser aliviada quando os membros permanecem “pendurados”, pois tal procedimento facilita a circulação (VELASCO, 2011).

A obstrução total da artéria torna os pulsos não palpáveis, com possibilidade de gangrena (GREY; ENOCH; HARDING; 2006). O fluxo sanguíneo inadequado impede o fornecimento de oxigênio para os músculos, o que pode desencadear a claudicação intermitente (CI), um sintoma específico de úlceras arteriais com diferentes graus de intensidade, caracterizada por sensação de cansaço, dor, queimação nos membros inferiores, durante caminhadas e exercícios físicos, que aliviam durante o repouso de 2-5 minutos (CRIQUI; ABOYANS, 2015).

A avaliação da claudicação associada às características clínicas e ao valor de ITB é importante no diagnóstico da úlcera arterial, bem como na determinação da gravidade da isquemia tecidual, pois um ITB  $\geq 0,7-1$ , com nenhum ou leve sintoma de CI, indica isquemia leve (GREY; ENOCH; HARDING; 2006).

Já um ITB entre 0,7 e 0,5, com variação da intensidade da CI, indica isquemia moderada. Se de 0,5 a 0,3, com dor mesmo em repouso, isquemia grave e, por fim,  $\leq 0,3$  ou com pressão sistólica do tornozelo inferior a 50 mmHg, associado a dor em repouso por um período maior que duas horas, com ou sem presença de úlcera e/ou gangrena há alto risco de amputação do membro (GREY; ENOCH; HARDING; 2006). Salienta-se que um ITB  $\geq 0,9$  é considerado dentro dos padrões de normalidade (VALENCIA et al., 2001).

Alguns testes clínicos são aplicados para avaliar o fluxo sanguíneo (circulação arterial), como o teste de Buerger, que consiste na observação da mudança de coloração do membro após alterá-lo de posição. Assim, ao elevar o membro inferior a 45°, durante um minuto, com o indivíduo em posição



supina, se houver coloração pálida na planta dos pés é indicativo de isquemia. Na presença de isquemia crítica, o indivíduo não consegue manter o membro elevado em decorrência de dor insuportável (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E DE CIRURGIA VASCULAR, 2005).

Outro teste é a hiperemia reativa, que auxilia na confirmação ou não de isquemia, diagnosticando-se da seguinte forma: com o indivíduo sentado, orienta-se a manter os membros inferiores pendentes, se houver alteração da circulação, aumento brusco do fluxo sanguíneo e da produção de substâncias vasoativas, é positivo para hiperemia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E DE CIRURGIA VASCULAR, 2005).

As ultrassonografias estática e dinâmica, com doppler, colocam-se como outros métodos de diagnóstico de isquemia, em que a estática compreende a ausculta do som das principais artérias, como a pediosa, a femoral, a poplítea e a tibial, com manguitos de 40x10cm para obter-se os valores das pressões e registros gráficos. A dinâmica consiste no teste de esforço, onde o indivíduo deambula, por um período de 5 minutos ou até apresentar sinais de claudicação, em uma esteira e após realiza-se a medição da pressão das artérias do tornozelo, a cada 2 minutos até atingir 20 minutos, quedas maiores que 20%, após o exame, em relação à pressão de repouso, evidencia-se a isquemia (FEDERMAN et al., 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E DE CIRURGIA VASCULAR, 2005).

O Índice Dedo Braquial (IBD) é aplicado para medir a perfusão dos pés e dedos, o manguito é aplicado no hálux, o resultado da pressão do pé é dividido pela pressão sistólica braquial mais alta, possibilitando a estimativa da pressão arterial sistólica central (AWMA, 2011).

A velocidade da pressão aumentada reflete maior rigidez do endotélio arterial, caracterizada pela perda de elasticidade e espessura aumentada e, portanto, importante para o diagnóstico de obstrução das artérias/isquemia (FEDERMAN et al., 2014).

O tratamento das úlceras arteriais consiste na avaliação do TIME, aplicação de antibióticos para controle de infecção, conforme cultura, analgésicos para controle da dor, desbridamento, aplicação de coberturas e agentes tópicos (FEDERMAN et al., 2014).

Algumas particularidades são importantes como a necessidade de acompanhamento, pela especialidade vascular, na presença de alterações clínicas significativas, como um ITB  $<0,5$  ou pressão do dedo do pé  $<30$  mmHg; redução do ITB de  $>0,15$ , em três meses, dor persistente ou presença de gangrena (AWMA, 2011).

O desbridamento da escara da úlcera arterial é realizado somente após a determinação dos parâmetros de fluxo sanguíneo, sendo contraindicado em algumas situações clínicas. Se o fluxo arterial for insuficiente, a manutenção de uma cobertura para manter a úlcera sem umidade é recomendada por *guideline* (FEDERMAN et al., 2014).

A intervenção cirúrgica é necessária em casos de gangrena, presença de dor que leve à incapacidade motora do indivíduo, úlceras em que não há perspectiva de cicatrização. Essas podem ser reconstrutivas (revascularização) e angioplásticas (estreitamento de artérias localizadas), em que otimizam o fluxo sanguíneo periférico (FEDERMAN et al., 2014; GREY; HARDING; ENOCH, 2006). A angiografia duplex, por ressonância magnética e com tomografia contrastada é um exame invasivo, realizado antes e depois da cirurgia para visualização anatômica das artérias (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E DE CIRURGIA VASCULAR, 2005).; FEDERMAN et al., 2014).

A terapia compressiva é contraindicada para úlceras arteriais com ITB  $\leq 0,5$  e/ou pressão do tornozelo  $<60$  mmHg, pois prejudica a perfusão tecidual, potencializa a isquemia e, eventualmente, ocasiona necrose tecidual (O'DONNELL et al., 2014).

As úlceras mistas, embora não haja um conceito preciso, são úlceras que combinam insuficiência venosa crônica (IVC) à doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) (PERRIN; LUGLI; MALETI, 2013).

Apresentam manifestações clínicas de úlceras venosas e arteriais, com ITB entre 0,5/0,6 e 0,8. As úlceras mistas podem ser rasas ou profundas, com pouco tecido de granulação no leito, com bordas regulares ou irregulares, exsudação moderada a elevada e diversas alterações nas margens, como presença de eczema (HEDAYATI et al., 2015; VELASCO, 2011).

O manejo clínico das úlceras mistas é um desafio para a equipe multidisciplinar, a identificação é difícil, pois devido à combinação das

manifestações clínicas venosa e arterial, determinar qual é mais predominante torna-se um desafio. Além disso, o tratamento requer uma combinação ou modificação das terapias aplicadas para a gestão (O'ROUQUE et al., 2011; PERRIN; LUGLI; MALETI, 2013; HEDAYATI et al., 2015). Exames que avaliam o fluxo sanguíneo para determinação do grau de comprometimento arterial são essenciais na decisão do tratamento (HEDAYATI et al., 2015).

A combinação de terapia compressiva modificada, a realização de exercícios como caminhada, as medidas para retardar a piora da úlcera mista e a realização da cirurgia de revascularização seletiva, de acordo com a avaliação clínica do indivíduo, auxiliam no tratamento (MOSTI; LABICHELLA; PARSCH, 2012).

A terapia compressiva reduzida é recomendada para úlceras mistas com ITB > de 0,5 a 0,85, pressão absoluta no tornozelo > 60 mmHg e isquemia não severa. A terapia compressiva inelástica de até 40 mmHg aumenta a função de bombeamento venoso em 72% e a perfusão arterial otimizando a cicatrização (MOSTI; LABICHELLA; PARSCH, 2012).

A revascularização, aplicada somente quando há pouca perspectiva de cura, promove 87% de cicatrização em 36 semanas, em úlceras mistas, quando a doença arterial não é significativa; 68% quando há isquemia moderada e 53% em casos em que a isquemia é considerada grave (HUMPHREYS et al., 2007).

Mesmo diante das diversas tecnologias, a cicatrização das úlceras vasculogênicas continua sendo um desafio, uma vez que cerca de 70% delas apresentam recidivas no Brasil o que demonstra que este tipo de ferida é “difícil de curar” (SANT'ANA et al., 2012).

O termo “difícil de curar” é definido como uma ferida que não cicatriza, mesmo diante da aplicação de “terapias padronizadas” (utilizadas no dia a dia, como por exemplo: coberturas convencionais, limpeza, entre outros), de forma ordenada e em tempo hábil (TROXLES; VOWDEN; VOWDEN, 2006).

A associação de diversos fatores contribui para que uma ferida crônica não cicatrize, como os fatores intrínsecos (idade, doenças crônicas, imobilidade física, imunossupressão), tratamentos clínicos (uso de corticoides e citotóxicos) ou a não adesão do indivíduo ao tratamento; além de características clínicas das úlceras, em relação à cronicidade (tempo de

duração, tamanho), presença de infecção, leito da ferida com tecido inviável (ex.: necrose); multiplicidade das úlceras. Além dos níveis elevados de metaloproteinases de matriz, que degradam a matriz extracelular e impedem a formação de novo tecido (NUBE et al., 2016).

Dessa forma, esses fatores anteriores consistem em dados preditivos, que auxiliam na identificação de úlceras “difíceis de curar” e que, portanto, podem não responder ao tratamento inicial. A identificação precoce de feridas que não progridem para a cura, possibilita orientar o gerenciamento e o planejamento de cuidados. (NUBE et al., 2016; TROXLES; VOWDEN; VOWDEN, 2006).

É necessário um olhar para a produção de novas diretrizes, síntese de conhecimentos sobre intervenções que sejam capazes de potencializar ou substituir as intervenções existentes, a fim de evitar complicações decorrentes das feridas crônicas, reduzir o tempo de cura, níveis de recorrência e custos (NUBE et al., 2016; TROXLES; VOWDEN; VOWDEN, 2006).

## 2.2 MATRIZ EXTRACELULAR NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

As diferentes fases do processo cicatricial fisiológico (hemostasia, inflamação, proliferação e maturação) envolvem a interação e a organização celular, mediadores químicos, fatores de crescimento (FCs) e a matriz extracelular (MEC) (BAUM; ARPEY, 2005), essa última o maior componente da pele normal, uma estrutura complexa que envolve as células, as quais ficam embebidas em um gel hidrofílico de polissacarídeos (LABAT-ROBERT; BIHARI-VARGA; ROBERT, 1990; SCHULTZ; LADWIG; WYSOCKI, 2005), que formam uma espécie de “rede” (andaime), a qual promove fixação e sustentabilidade para as diferentes macromoléculas que a formam. Algumas dessas macromoléculas são produzidas pelas próprias células da matriz e auxiliam na sua organização e estrutura (ALBERTS et al., 2002).

A função da matriz extracelular é mais que formar uma base para apoio celular, proporciona um meio para a manutenção dos nutrientes para a produção, crescimento e transporte celular, servindo como reservatório de

alguns hormônios que controlam a diferenciação celular (ALBERTS et al., 2002).

Além de regular as funções celulares; sinalizações químicas entre células e a própria MEC; promove ligações com receptores para a produção dos fatores de crescimento e proteção dos mesmos (LABAT-ROBERT; BIHARI-VARGA; ROBERT, 1990; ALBERTS et al., 2002).

A MEC é composta por água, proteínas fibrosas (colágeno, elastina), glicoproteínas multiadesivas (laminina, fibronectina), glicosaminoglicanos e proteoglicanos, que conferem força, elasticidade, hidratação, e resistência da pele a pressões externas (LABAT-ROBERT; BIHARI-VARGA; ROBERT, 1990; ALBERTS et al., 2002).

Das proteínas fibrosas, o colágeno é o principal e mais abundante na MEC, compreende mais de 28 tipos, com funções biológicas específicas e interativas, que auxiliam no processo de cicatrização, como a participação da comunicação entre as células e MEC, por meio de receptores que se ligam para estimular a adesão celular (RICARD-BLUM, 2011).

Alguns colágenos transportam cadeias de glicosaminoglicanos, o que permite maior retenção de água no tecido; se ligam a glicoproteínas para estímulo de plaquetas e, portanto, auxiliam na hemostasia, participam da regulação da angiogênese e, conseqüentemente, fornecem ao tecido maior flexibilidade e força de tensão (RICARD-BLUM, 2011).

Outros tipos de colágeno auxiliam na estrutura da MEC, ligando-se a outras moléculas como a laminina e proteoglicanos, dando origem a membrana basal, importante elemento da matriz, onde as células da epiderme se ligam, e ocorre o controle da passagem de diferentes moléculas (SCHULTZ; LADWIG; WYSOCKI, 2005).

A elastina é uma proteína hidrofóbica produzida pela tromboelastina, encontrada na matriz extracelular, que auxilia na regulação da coagulação e é responsável pela flexibilidade, conformidade e resiliência da MEC (WISE; MITHIEUX; WEISS, 2009).

A laminina consiste em uma proteína grande, formada por cadeias polipeptídicas com diversos receptores de ligações, denominados integrinas, que permitem a adesão celular, pois se ligam ao colágeno e aos proteoglicanos para a organização e formação da estrutura da membrana

basal da matriz extracelular. Durante o processo de cicatrização fornecem substratos para migração dos queratinócitos, para a reepitelização tecidual, auxiliando na angiogênese e promovendo o crescimento e a maturação dos vasos sanguíneos (IORIO; TROUGHTON; HAMILL, 2015).

Salienta-se que as integrinas são glicoproteínas receptoras de superfície celular, presentes nos diferentes componentes da MEC, responsável pela maioria das funções biológicas da matriz, por meio da regulação do comportamento celular, com capacidade de ligar-se a uma ou várias moléculas diferentes, promover a migração, proliferação, diferenciação celular, manutenção da vida celular e estruturação da matriz, sendo que sem as integrinas ocorre a apoptose (DAVIS et al., 2000).

Assim, na presença de uma lesão tecidual, a sinalização química liberada, por meio da ligação dos receptores, estimula as células a sintetizar e liberar novos componentes da MEC, permitindo sua reconstrução (DAVIS et al., 2000).

A fibronectina é formada por polipeptídeos, apresenta múltiplos receptores específicos que, por meio de sinalização química, interagem com substâncias extracelulares (ex.: colágeno, fibrina) e assim, auxiliam na adesão das células e formação da MEC (SCHULTZ; LADWIG; WYSOCKI, 2005).

Na presença de lesão tecidual, a fibronectina facilita a comunicação celular e dos componentes da própria matriz, com a migração de macrófagos e células de defesa para o local, além de ligar-se com moléculas de heparina para auxiliar a coagulação sanguínea e estimular a proliferação de fibroblastos (LENSELINK, 2015).

Os glicosaminoglicanos (GAGs) são formados por cadeias longas e rígidas de dissacarídeos (N-acetilglicosamina ou a N-acetilgalactosamina e ácido urônico), apresentam carga negativa, por isso atraem sódio e, conseqüentemente, retenção de água, originando um gel com poros hiper-hidratados, ocupando a maior parte da MEC, conferindo ao tecido resistência à força de compressão, difusão rápida de moléculas hidrossolúveis e, conseqüente, migração celular (SCHULTZ; LADWIG; WYSOCKI, 2005).

Um importante GAGs é o ácido hialurônico (AH), que permite a comunicação célula-matriz e célula-célula, desta forma, durante uma lesão tecidual, e em resposta ao aumento do fluxo sanguíneo, o AH expande-se

alterando a conformação da MEC de forma a suportar o alto fluxo celular e, posteriormente, a migração celular para formação do tecido de granulação (CHEN; ABATANGELO, 1999).

A maioria dos GAGs liga-se às proteínas extracelulares e forma uma heterogeneidade de proteoglicanos, moléculas ricas em proteínas e hidrato de carbono, com diferentes funções, principalmente na organização e estruturação da MEC (LABAT-ROBERT; BIHARI-VARGA; ROBERT, 1990).

A capacidade dos proteoglicanos de interagir com as proteínas fibrosas (ex.: colágeno) auxilia na formação da membrana basal da matriz, importante para a ancoragem celular e para a atividade funcional do tecido. A propriedade de reter água e a presença de poros mantêm o microambiente hidratado e permite a filtração seletiva de macromoléculas, íons, nutrientes e hormônios para o tecido (SCHULTZ; LADWIG; WYSOCKI, 2005; GHATAK et al., 2015).

Alguns proteoglicanos como as sindecanas desempenham a função de receptores ou coreceptores e permanecem na superfície dos fibroblastos, constituindo-se em um “reservatório” e depois auxiliam sua ligação com receptores específicos para que estas células desempenhem suas diferentes funções, como a síntese de colágeno e elastina, bem como a produção de fatores de crescimento (ALBERTS et al., 2002).

Sua propriedade de regulação da sinalização química entre as células, permite ligação com fatores de crescimento estimulando sua proliferação e formação de novos vasos sanguíneos (ALBERTS et al., 2002).

Os proteoglicanos ligam-se a outras moléculas e regulam a atividade das proteínas que são secretadas. Assim, podem imobilizar a proteína no local em que é produzida, impedindo sua ampla ação e inibir ou estimular sua atividade (ALBERTS et al., 2002; GHATAK et al., 2015).

Diante disso, no processo cicatricial, sua ligação com moléculas de quimiocinas, presentes na superfície celular, pode prolongar a resposta inflamatória (SCHULTZ; LADWIG; WYSOCKI, 2005). No caso das proteases, enzimas que quebram proteínas, possibilita a construção da matriz ou sua degradação (ALBERTS et al., 2002).

Dada a importância da matriz extracelular como constituinte da pele e de seus componentes, destaca-se no QUADRO 2 a seguir, uma sumarização

dos eventos, em cada fase da cicatrização e sua relação com a matriz extracelular.



QUADRO 2 - SUMÁRIO DOS EVENTOS NAS FASES DA CICATRIZAÇÃO E A MATRIZ EXTRACELULAR

(continua)

FASE HEMOSTASIA/INFLAMATÓRIA	PROLIFERATIVA	REPARAÇÃO E REMODELAÇÃO
<p>Primeiras 24h até 2 dias - Fase curta.</p> <p><b>Controle do sangramento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coágulo: fornece <b>matriz provisória</b> para a migração das células e para acelerar o processo de enzimas.</li> <li>- Coagulação (Contração do vaso sanguíneo; coagulação do sangue extravasado; liberação de trombócito, plaquetas e fibrina).</li> <li>- Plaquetas: liberam fatores de crescimento e proteínas multiadesivas que estimulam a resposta inflamatória, liberam citocina (sinais entre células para resposta imunológica e inflamatória), induzem a migração celular.</li> <li>- Fibrina contém: fibronectina, fatores de crescimento (TGF-<math>\beta^{(*)}</math>; PDGF<sup>(†)</sup>; FGF<sup>(‡)</sup>; EGF<sup>(§)</sup>; IGF-1)<sup>(  )</sup>; que se ligam as células e outras proteínas de matriz.</li> <li>- Fibroblastos expressam receptores de integrina, que migram para as bordas da ferida na matriz provisória para estimular a angiogênese - no 4º dia.</li> <li>- Rede de fibrina: forma barreira contra microrganismos, auxilia na organização da matriz para migração celular.</li> </ul> <p><b>Infiltração de células inflamatórias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Liberação local de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos e linfócitos (quimiotaxia).</li> </ul>	<p>-48 horas após a lesão ao 14º dia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Substituição da matriz provisória por tecido cicatricial:</b> células endoteliais, proliferação de fibroblastos e a produção de MEC<sup>(¶)</sup> (novas fibras de colágeno, proteoglicanos e fibras de elastina).</li> <li>- Migração de macrófagos: transição da inflamação para a formação de tecido de granulação; estimula os queratinócitos, fibroblastos e angiogênese para promover a regeneração tecidual.</li> <li>- Migração e proliferação das células no entorno do tecido, que não foi lesionado.</li> <li>- Os linfócitos T migram para feridas, após as células inflamatórias e macrófagos; estimulador/inibidor da cicatrização.</li> <li>- Migração de fibroblastos: pelas fibrilas da matriz, uma extremidade une-se ao colágeno, fibronectina, vitronectina e e fibrina da matriz por meio de receptores de integrina, a outra para fora do citoplasma, sendo então quebrada por proteases liberadas pelos fibroblastos, a célula usa sua rede citoesquelética de fibras de actina para expandir-se.</li> <li>- Ação das MMPs<sup>(**)</sup>: cortam, degradam e removem colágeno e componentes da matriz, que foram desnaturados na lesão, é importante porque o colágeno degradado não se liga, de forma adequada, às novas moléculas de colágeno da matriz (organização e fortalecimento da matriz); degrada múltiplos substratos proteicos na MEC.</li> <li>- Ação das TIMPs<sup>(††)</sup>: controla a ação das MMPs, para evitar degradação da nova matriz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meses ou anos.</li> </ul> <p><b>Mudança de composição da matriz.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remodelação das proteínas da MEC e o tecido de granulação recém-formado é reorganizado: por meio da ação das MMPs (Colagenase- degradam as moléculas de colágeno fibrilar intactas; as Gelatinases- degradam as moléculas de colágeno fibrilares danificadas; e as Estromelisinases- degradam os proteoglicanos).</li> <li>- Após a proliferação e a síntese da MEC, a ferida sofre uma contração física mediada por fibroblastos contrácteis (miofibroblastos).</li> <li>- Maturação do tecido de granulação: união de vasos maiores e menores, redução de capilares, diminuição na quantidade de GAGs<sup>(   )</sup> e proteoglicanos.</li> </ul>

QUADRO 2 - SUMÁRIO DOS EVENTOS NAS FASES DA CICATRIZAÇÃO E A MATRIZ EXTRACELULAR

FASE HEMOSTASIA/INFLAMATÓRIA	PROLIFERATIVA	REPARAÇÃO E REMODELAÇÃO
<p>- Macrófagos: degradam o tecido não viável e bactérias mortas; produzem collagenase e elastase para quebrar tecidos devitalizados; fragmentos de colágeno e fibronectina atraem os macrófagos para que este fagocite as bactérias; liberam fatores de crescimento e citocinas (recrutam e ativam fibroblastos para a síntese/organização da nova matriz; e angiogênese).</p> <p>- Atração de granulócitos, liberam proteases (remoção de bactérias e tecidos devitalizados).</p> <p>- Infiltração de neutrófilos: liberam elastase e collagenase (facilita sua migração através da membrana basal no local da lesão; produzem e liberam mediadores inflamatórios (interleucina-1); recrutam e ativam fibroblastos e células epiteliais); fagocitam bactérias (como produto da fagocitose produzem altos níveis de proteases destrutivas e radicais livres de oxigênio).</p>	<p>- Aumento da permeabilidade vascular: peptídeos (fibrina, fibronectina, colágeno, elastina) degradados pelas proteases aumentam a permeabilidade vascular e induzem a angiogênese (estimulam a migração, proliferação e vasodilação).</p> <p>- Ação das proteases: regula angiogênese, migração celular e degradação da matriz.</p> <p>- Angiogênese: estimulada pelos fatores de crescimento e microambiente da ferida (oxigênio, pH, lactato). Oxigênio: a presença de hipóxia tecidual ativa o HIF(††) que estimula os fatores de crescimento (VEGF)(§§) a produzir novos vasos sanguíneos; células da medula (hemangioblastos) que migram para a MEC e se diferenciam em células endoteliais capilares, os endotélios se unem formando os vasos, semelhantes a laços (tecido de granulação- com aspecto irregular e granular). As MMPs auxiliam o processo.</p> <p>- Depois que os fibroblastos migraram para a matriz da ferida provisória se proliferam e sintetizam novos colágenos, elastinas, proteoglicanos e outros componentes que compõem tecido de granulação. PDGF e TGF-β são dois dos fatores de crescimento importantes que regulam a expressão de genes da MEC e proteases em fibroblastos.</p>	<p>- O tecido de granulação contém fibroblastos e células endoteliais em uma MEC que contém GAGs e PGs, que suportam o crescimento capilar; fibronectina e formação de colágeno de modo que a densidade vascular da ferida possa voltar ao normal.</p> <p>- As células epiteliais migram através do novo tecido para formar uma barreira entre a ferida e o meio ambiente.</p> <p>- Aumento da resistência tecidual: grande quantidade de colágeno tipo I; reorganização e ligação das fibras de colágeno.</p>

FONTE: Adaptado de SCHULTZ; LADWIG; GHATAK et al. (2015) e GONZALEZ; COSTA; ANDRADE; MEDRADO (2016).

LEGENDA:

\*Fator de crescimento transformante-β.

†Fator de crescimento derivado de plaquetas.

‡Fator de crescimento de fibroblastos.

§Fator de crescimento epidérmico.

|| Fator de crescimento semelhante à insulina tipo1.

††Matriz extracelular.

††Metaloproteínases da matriz.

‡Fator induzível por hipóxia.

§§Fator de crescimento endotelial vascular.

||||Glicosaminoglicanos.

(conclusão)

Destaca-se que no processo de cicatrização fisiológico, as fases da cicatrização progridem por um série de eventos ordenados, sobrepostos, simultâneos, interdependentes e contínuos, com interações dinâmicas recíprocas entre a matriz extracelular, fatores de crescimento, células e seus receptores de superfície e enzimas proteolíticas (GHATAK et al., 2015; GONZALEZ et al., 2016; SAGE, 2001; SCHULTZ; LADWIG; WYSOCKI, 2005).

Entretanto, no caso das úlceras vasculogênicas, essas permanecem em um estado crônico de inflamação e não progridem pelas fases fisiológicas (inflamação, proliferação e maturação) o que impede o processo cicatricial (DICKINSON; GERECHE, 2016; FRYKBERG; BANKS, 2015; SCHULTZ; WYSOCKI, 2009).

O desequilíbrio e/ou anormalidades dos componentes da matriz extracelular contribuem para o prolongamento da fase inflamatória, pois quanto mais perpetua-se o estado inflamatório, a formação da matriz é lentificada sofrendo alteração em sua organização, estrutura e função, impactando na reepitelização tecidual (GHATAK et al., 2015).

A seguir, destacam-se algumas alterações fisiológicas associadas ao processo inflamatório e como consequência, a degradação da matriz extracelular em feridas crônicas (GRZELA; KREJNER; LITWINIUK, 2016; SCHULTZ; LADWIG; WYSOCKI, 2005; SCHULTZ; WYSOCKI, 2009).

- ✓ Neutrófilos e macrófagos aumentados;
- ✓ Níveis elevados de radicais livres de oxigênio;
- ✓ Excesso de citocinas pró-inflamatórias;
- ✓ Produção excessiva de enzimas proteolíticas- metaloproteinases;
- ✓ Degradação dos fatores de crescimento;
- ✓ Deficiência de inibidores de protease;
- ✓ Falta de andaime/matriz para migração celular;
- ✓ Matriz extracelular da ferida crônica danificada e disfuncional.

Na fase inflamatória, as plaquetas liberam citocinas pró-inflamatórias, que induzem a migração dos neutrófilos e macrófagos, que no caso das feridas crônicas, migram continuamente para remoção das bactérias, aumentando o nível de radicais livres de oxigênio (SCHULTZ; LADWIG; WYSOCKI, 2005).

Os radicais livres de oxigênio, decorrentes do metabolismo celular resultam em oxidação do meio, geram íons de superóxido ânion, que são tóxicos aos tecidos, pois inativam as enzimas que atuam na migração, adesão e proliferação celular, nas diferentes fases da cicatrização, alteram o microambiente da matriz extracelular, resultando em hipóxia e isquemia tecidual (WLASCHEK; SCHARFFETTER-KOCHANKEK, 2005).

Além dos radicais livres, a quantidade excessiva de citocinas pró-inflamatórias eleva o nível de proteases (SCHULTZ; LADWIG; WYSOCKI, 2005), enzimas proteolíticas, que quebram as proteínas da matriz e auxiliam, portanto, em sua síntese e degradação, de forma controlada (GRZELA; KREJNER; LITWINIUK, 2016). Em feridas crônicas, os mecanismos de controle dessas proteases são afetados, refletindo em um efeito de destruição tecidual (GRZELA; KREJNER; LITWINIUK, 2016).

As principais proteases, que atuam na MEC, são as metaloproteinases (MMPs), denominadas de matrixinas, que se constituem de 25 tipos, com funções gerais e específicas, em todas as fases da cicatrização, algumas das principais são: collagenases (MMP-1), gelatinases (MMP-2 e -9) e estromelisinases (MMP-3) (ALBERTS et al., 2002; GRZELA; KREJNER; LITWINIUK, 2016; SCHULTZ; LADWIG; WYSOCKI, 2005; WYSOCKI; STAIANO-COICO; GRINNELL, 1993).

As MMP-1 degradam e digerem os fragmentos de colágeno do tecido lesionado, para permitir a ligação do novo colágeno com a matriz e estimular a infiltração de fibroblastos e queratinócitos, porém, em lesões crônicas esta degradação torna-se descontrolada, o que leva à destruição sucessiva da MEC (GRZELA; KREJNER; LITWINIUK, 2016).

Há uma atuação excessiva das MMP-2 e -9 que degradam a fibronectina, as células não conseguem aderir-se à MEC para, posteriormente, migrarem de forma rápida para a ferida, afim de formarem o tecido (GRZELA; KREJNER; LITWINIUK, 2016).

Os fragmentos da degradação do colágeno e da fibronectina tornam-se quimiotáticos, atraem ainda mais neutrófilos para a ferida e exacerbam a atividade das metaloproteinases (SCHULTZ; LADWIG; WYSOCKI, 2005). Esses fragmentos são bioativos e com potencial de ativar e estimular o fator de transformação de crescimento beta (*transforming growth factor beta* - *TGF-β*) e o fator de crescimento endotelial (*Vascular Endothelial Growth Factor*- *VEGF*) presos na MEC, portanto, em

feridas crônicas há uma interrupção da interação dos fatores de crescimento com a matriz, o que impede a angiogênese (SCHULTZ; WYSOCKI, 2009; GRZELA; KREJNER; LITWINIUK, 2016 ).

A interação entre a MEC e os fatores de crescimento são imprescindíveis para a cicatrização, pois geram sinais celulares às integrinas para a produção de outras moléculas, a partir de fibroblastos, que auxiliam na adesão destas células para formar o tecido de granulação. A presença de inflamação prolongada diminui esta sinalização e os fatores de crescimento degradam-se (SCHULTZ; WYSOCKI, 2009).

As MMPs alteram a comunicação dinâmica entre as células e a MEC, uma vez que digerem as células portadoras e receptoras de citocinas, como os macrófagos, interferem na produção de fibroblastos responsáveis pela síntese de colágeno e elastina, importantes proteínas modeladoras da matriz. Assim, em feridas crônicas, as fibras de colágeno encontram-se desorganizadas, o que gera redução da força de tração do tecido (SCHULTZ; WYSOCKI, 2009).

A ação das MMPs é controlada pelos inibidores teciduais de metaloproteinases (*Tissue Inhibitors of Metalloproteinases - TIMPs*), que se ligam com as MMPs e interrompem sua ação. Já em condições crônicas, a produção desses inibidores é reduzida (BOURBOULIA; STETLER-STEVENSON, 2010). Dessa forma, a presença de metaloproteinases, em úlceras de perna, é de 5 a 30 vezes maior, se comparado a feridas agudas (ADAIR, 1977; TRENGOVE et al., 1999).

A matriz extracelular é um importante regulador da migração celular e para que as células epidérmicas migrem das bordas da ferida para o centro, necessitam aderir à matriz (andaime), por meio das proteínas que a constituem. Na ausência de uma MEC regulada, como no caso de feridas crônicas, as células conseguem mobilizar-se até as bordas, porém, não avançam até o centro para multiplicação, diferenciação e epitelização do local (ADAIR, 1977).

Em suma, o processo inflamatório resulta na destruição da matriz extracelular ou a torna disfuncional, o que impede a progressão do fechamento das úlceras vasculogênicas. Dessa forma, novas tecnologias têm sido direcionadas, com o objetivo de estimular ou substituir esta matriz extracelular.

## 2.3 TECNOLOGIAS DE MATRIZ E APLICABILIDADE CLÍNICA

O campo de engenharia tecidual surgiu no final da década de 1980, decorrente da necessidade emergente, da área médica cirúrgica, em restaurar/reparar as perdas teciduais, mantendo as características funcionais e de compatibilidade da pele (YUKSEL et al., 2005).

Após um simpósio realizado em Granlibakken, em 1988, pelo *National Science Foundation*, o termo engenharia tecidual foi definido como a aplicação dos princípios e métodos de engenharia e ciências da vida para a compreensão fundamental das relações estrutura/função, em tecidos de mamíferos normais e patológicos, e o desenvolvimento de substitutos biológicos para restaurar, manter ou melhorar a função tecidual (SKALAK; FOX, 1988).

Assim, a engenharia tecidual é multidisciplinar, envolvendo conhecimentos das áreas de engenharia, biologia, ciências da saúde para o desenvolvimento de materiais e/ou dispositivos nas diferentes áreas de aplicação clínica, com propriedades semelhantes às do organismo humano, que interajam com os tecidos biológicos de forma particular para manter o equilíbrio celular e promover a regeneração tecidual, portanto, envolve biomateriais e/ou células (NASCIMENTO et al., 2016).

A aplicação clínica desses biomateriais e ou/dispositivos vai desde o substituto de um órgão, em caso de necessidade de transplante, até substitutos de tecidos, em casos de lesões como queimaduras e feridas crônicas (CARVALHO et al., 2010; FALANGA et al., 1998; FERREIRA et al., 2011).

Anterior à década de 80, estudos experimentais com a descelularização de tecidos da pele, obtiveram uma variabilidade de células viáveis, potencialmente replicáveis, e com função de recompor o tecido danificado (GRILLO; MCKHANN, 1964). Estudo experimental com fragmentos ainda menores de tecidos, evidenciou a possibilidade de crescimento tecidual, por meio do cultivo de queratinócitos epidérmicos em curto espaço de tempo (GREEN; KEHINDE; THOMAS, 1979).

Assim, um fragmento de pele de um indivíduo era removido, por meio de biópsia, e colocado diretamente em superfícies de cultura a fim de se obter um aumento da produção desses queratinócitos. Um fator importante é que as células manipuladas *in vitro* podem não ter as mesmas características comportamentais e genéticas se comparadas a um ambiente fisiológico. Logo, ocorreu crescimento excessivo de fibroblastos que inibiram o crescimento dos queratinócitos (PARSHLEY;



SIMMS, 1950). Destaca-se a necessidade de métodos de cultivo, *in vitro*, que promovam mínimas alterações celulares, reversíveis com manutenção do genótipo primitivo (LORENTI, 2012).

Com isso, técnicas avançadas de cultura foram desenvolvidas, e em 1968, por meio da desagregação enzimática, separou-se a derme da epiderme, os queratinócitos com capacidade de proliferação foram separados dos fibroblastos, formando uma “folha epidérmica” (FLAXMAN; LUTZNER; VAN SCOTT, 1968; LORENTI, 2012), caracterizada por células grandes, de formato esférico, correspondendo à membrana basal (LORENTI, 2012).

Na década de 70 houve aprimoramento da técnica do cultivo *in vitro* (RHEINWALD; GREEN, 1974) e na década de 80 iniciou-se a sua aplicação terapêutica, por meio de enxertos dessas “folhas epidérmicas”, derivadas da cultura de células epidérmicas autólogas em feridas, como queimaduras de espessura total obtendo a cicatrização (O’CONNORS; MULLIKEN, 1981) e em outros tipos de feridas como as cirúrgicas e as úlceras crônicas, com otimização do tempo para completar a cicatrização, redução da dor e diminuição do tempo de recorrência (HEFTON et al., 1986).

Embora houvesse resultados positivos, esta epiderme cultivada não apresentava a derme como estrutura de suporte, tornando-a mais frágil e suscetível a infecções (O’CONNORS; MULLIKEN, 1981; LORENTI, 2012). Assim, a evolução de técnicas visa buscar ferramentas para melhoria.

Isto pode ser abordado de duas maneiras: ou o leito é preparado com um equivalente dérmico que pode vascularizar e fornecer uma base para a folha epidérmica cultivada, ou criar substitutos, *in vitro*, contendo ambas as camadas da pele. Em qualquer caso, o substituto dérmico deve permitir a adesão correta e permanente das células epidérmicas, e a formação de uma nova vasculatura, para alcançar uma cicatrização eficiente da ferida (LORENTI, 2012).

Dessa forma, avanços na engenharia tecidual abriram margens para a fabricação de substitutos biológicos cutâneos/ou de pele (RHEINWALD; GREEN, 1975). Substitutos cutâneos fazem parte da engenharia tecidual, termo amplo, designado a uma variedade de produtos derivados ou não de culturas celulares, sintéticos ou biológicos, com a função de substituir a pele normal ou alguns de seus componentes, como: a epiderme, a derme e as células ou matriz extracelular para a formação de um novo (FERREIRA et al., 2011; WOUNDS INTERNATIONAL, 2010).

O termo “matriz” refere-se ao ambiente e ou/estrutura no qual algo se desenvolve, assim, em sistemas biológicos de seres humanos e animais a matriz é denominada matriz extracelular, embora composta basicamente por água, proteínas e polissacarídeo, conforme abordado no capítulo anterior, apresenta composição e estruturas únicas em cada tecido (FRANTZ; STEWART; WEAVER, 2010). Dessa forma, os produtos de matriz mimetizam/simulam esta matriz extracelular da pele humana (WU et al., 2017).

Os produtos de matriz diferem-se entre si pela origem: celular (contendo células vivas) ou acelular (biologicamente inerte); fonte: humana (ex.: pele humana doada, placenta, prepúcio neonatal), animais (ex.: porcino, equino, bovino), vegetais, microalgas; e composição: materiais biológicos (animais, humanos, plantas), sintéticos ou compostos (biológicos e sintéticos) (SNYDER; SULLIVAN; SCHOELLES, 2012; WOUNDS INTERNATIONAL, 2010).

Os produtos derivados de fontes de animais e plantas, ou microalgas podem ser combinados com materiais sintéticos (KELECHI et al., 2012; SNYDER; SULLIVAN; SCHOELLES, 2012).

Uma das primeiras aplicações clínicas desses produtos foi para cobertura de matriz de submucosa de um intestino suíno, à base de colágeno, em 31 úlceras de membros inferiores de diferentes etiologias, obtendo cicatrização efetiva em úlceras venosas (ELLIOTT; HOEHN, 1973).

Os produtos de matriz, disponíveis no mercado internacional, possuem características específicas, singulares e formas diversas de apresentação e uso (AGREN; WERTHEN, 2007; HUGHES et al., 2016; SNYDER; SULLIVAN; SCHOELLES, 2012; WOUNDS INTERNATIONAL, 2010).

No processamento dos produtos de matriz celular, as células são mantidas vivas e os tecidos são processados de forma asséptica, mantendo alguns tipos de células (ex.: queratinócitos e fibroblastos) que serão combinados com componentes acelulares (ex.: colágeno, malha de nylon). As células, biologicamente ativas, são submetidas a testes imunológicos e virológicos para manutenção da segurança e evitar possíveis contaminações (DIECKMANN et al., 2010; FALANGA, 2010).

Nas matrizes acelulares, os tecidos (vivos ou não-vivos) são submetidos a processos químicos (ex.: glutaraldeído, açúcares), mecânicos (ex.: calor e radiação - raio gama) e biológicos (ex.: enzimas), que rompem a membrana plasmática e as ligações celulares, causando a lise celular denominada de “estabilização”. A



“estabilização” consiste na eliminação de água e no ajuste das fibras de colágeno, mantendo os “poros”, a estrutura natural do colágeno e as características encontradas no tecido nativo, o que possibilitam a infiltração de novas células e a remodelação tecidual. Após, essas matrizes são submetidas a um processo de esterilização para evitar o risco de contaminação por doenças (NATARAJ et al., 2007).

Algumas matrizes acelulares apresentam combinações, como a cobertura de celulose oxidada regenerada (ORC) e o colágeno. A celulose oxidada regenerada (ORC) é obtida pela oxidação dos grupos de glucose da celulose, por meio de agentes químicos, formando uma polpa de celulose, que é precipitada e produz uma fibra de nylon, onde os fios são texturizados, limpos, e o excesso de água removido, formando uma matriz absorvível, hemostática, forte, flexível e maleável (JAWAID; BOUFI; KHALIL, 2017).

A celulose é um polímero extracelular de resíduos de glicose, que contém mais de 10.000 monômeros de glicose, formando longas cadeias de microfibrilas, é sintetizada por diversos microrganismos, incluindo plantas (ex.: cana-de-açúcar, seringueira) e bactérias (*Gluconaceto bacterxylinus*, *Rhizobium*) (COOPER; HAUSMAN, 2000). Com o desenvolvimento da ciência dos polímeros (nanotecnologia), é possível o desenvolvimento de “andaimes”, com melhor desempenho físico-químico, para direcionar o crescimento celular e otimizar a cicatrização de feridas (LORENTI, 2012; YI et al., 2017).

Assim, por meio de diversos processos laboratoriais (FU; ZHANG; YANG, 2013) a celulose bacteriana é biossintetizada, a exemplo, utilizando-se a bactéria *Gluconaceto bacterxylinus*, considerada como importante produtora de celulose, submetida a diversos processos químico-laboratoriais, formando uma membrana de biocelulose bacteriana, constituída de estruturas microfibrilares, consistindo em uma rede de nanofibras, em forma de fita extensa e em milímetros de diâmetro (CACICEDO et al., 2016; FU; ZHANG; YANG, 2013).

Essas estruturas de nanofibras simulam uma matriz de suporte para a proliferação celular (BASMAJI, 2011). As células se fixam nesta matriz da membrana de biocelulose, permitindo a ligação de fibroblastos (CACICEDO et al., 2016). Essa aderência dos fibroblastos na matriz possibilita que eles respondam aos fatores de crescimento, com aumento da síntese de colágeno, nova vascularização e, portanto, que uma nova matriz extracelular seja reestruturada (CACICEDO et al., 2016; SCHULTZ; LADWIG; WYSOCKI, 2005).

Além disso, as nanofibras são fibrosas e assemelham-se a estruturas de colágeno, imobilizando as células (EL-HOSENY et al., 2015). Seu formato de fita permite maior elasticidade e resistência mecânica à tração, são altamente hidratadas e seletivamente permeáveis, com capacidade de reter e absorver a água, fornecendo um ambiente úmido à ferida, para manter uma base saudável de tecido de granulação (BASMAJI, 2011; FU; ZHANG; YANG, 2013), a presença de poros permite a troca gasosa com o meio externo (EL-HOSENY et al., 2015). A membrana de biocelulose demonstrou ser biodegradável, biocompatível e segura (AUNG, 2004; BASMAJI, 2011; FU; ZHANG; YANG, 2013).

As celuloses, de origem bacteriana e vegetal, apresentam características químicas semelhantes, mas diferenciam-se em virtude da celulose bacteriana apresentar-se mais pura, com menor grau de resíduos de celulose, cristalina e com maior resistência à tração que a vegetal (FU; ZHANG; YANG, 2013; TORRES; COMMEAUX; TRONCOSO, 2012).

A celulose vegetal contém muitas impurezas, portanto, o processo de purificação e do isolamento da celulose torna-se mais difícil, pois utilizam-se produtos químicos agressivos, além de ser oneroso, devido ao elevado consumo de energia para as indústrias, e produção de toxicidade ao meio ambiente. Ao contrário, os processos de produção de celulose bacteriana são mais fáceis e simples, baratos e com menor toxicidade ambiental (CACICEDO et al., 2016).

Independente das características próprias durante o processamento dos produtos de matriz, há critérios e características a serem atendidas, tais como: ser biodegradável, maleável e durável, que funcione como uma barreira semipermeável e que permita a adesão, fornecendo um microambiente viável para a migração, proliferação e diferenciação celular, que não apresente toxicidade, imunogenicidade e não inflamatório, além de economicamente viável (NICHOLAS; JESCHKE; AMINI-NIK, 2016).

As técnicas de aplicação dos produtos de matrizes são variáveis, porém, alguns aspectos gerais relacionados à pré-aplicação, intra e pós são considerados. Na pré-aplicação a avaliação global do paciente, com histórico e exame físico bem delineados, avaliação da dor e fatores de risco (WOUNDS INTERNATIONAL, 2010).

Aspectos sociais e psicológicos devem ser considerados para a modificação dos fatores sistêmicos que interferem na cicatrização das úlceras, como aspectos

nutricionais, mudança de estilo de vida, controle de níveis glicêmicos e educação do paciente (WU et al., 2017).

Considerar ainda na pré-aplicação a avaliação da úlcera vasculogênica e o diagnóstico diferencial para a determinação da severidade da isquemia, possíveis aspectos alergênicos, otimização do leito da ferida, considerando o TIME e a escolha do produto de matriz apropriado (WOUNDS INTERNATIONAL, 2010).

Durante a aplicação, deve-se seguir as recomendações dos fabricantes em relação ao manuseio asséptico, que assegure a não contaminação; aplicar a matriz no leito da úlcera; remover os excessos da matriz para evitar o contato com as margens; manter a matriz em contato direto com a ferida; adotar uma cobertura não-aderente e outra secundária apropriada (WOUNDS INTERNATIONAL, 2010).

Na pós-aplicação, manter trocas menos frequentes da matriz, considerar a troca de matriz caso ocorram deslocamentos durante o tempo de permanência na ferida, e controlar a carga bacteriana (WOUNDS INTERNATIONAL, 2010). Além de monitorar a úlcera e o efeito da matriz no processo cicatricial, e observar possíveis complicações como: a presença de infecção; descolamento da matriz do leito; sinais de inflamação exacerbada ou reação alérgica (WOUNDS INTERNATIONAL, 2010).

Para úlceras que não apresentam sinais de cicatrização durante o tratamento com matrizes, num período de 4 semanas, recomenda-se a reavaliação e o estabelecimento de um novo plano terapêutico (SHEEHAN et al., 2003; WOUNDS INTERNATIONAL, 2010; WU et al., 2017).

Comercialmente algumas dessas matrizes estão disponíveis na forma de coberturas (coberturas biológicas) e agentes tópicos (AGREN; WERTHEN, 2007; HOLMES et al., 2013; SNYDER; SULLIVAN; SCHOELLES, 2012; WOUNDS INTERNATIONAL, 2010).

As coberturas biológicas apresentam propriedades de regulação da evaporação, controle da exsudação e servem como uma proteção da úlcera contra a infecção bacteriana (BADYLAK et al., 1989; BROWN-ETRIS; CUSTSHAL; HILLES, 2002). As características ideais de uma cobertura biológica para feridas são descritas a seguir:

Um curativo ideal para feridas seria feito de um biomaterial prontamente disponível que requer um processamento mínimo e, após esterilização e armazenamento, retém as características biológicas que promovem a cicatrização de feridas. Um curativo biológico acelular incorporaria as vantagens típicas dos curativos sintéticos (baixo custo, longa vida útil e baixo

risco de reação imunológica) e os típicos dos curativos biológicos (fluxo de fluido regulado, aumento da resistência à contaminação bacteriana e melhora da ferida) (BROWN-ETRIS; CUSTSHAL; HILLES, 2002, p. 153).

No Brasil, além de poucos representantes comerciais desses produtos de matriz, sua utilização é limitada a hospitais, principalmente ligados a universidades ou serviços privados, e muitos destes produtos não são cobertos pelo Sistema Único de Saúde (FERREIRA et al., 2011). Atualmente, a matriz de Biocelulose apresenta registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (ANVISA, 2019a; ANVISA, 2019b).

Em um parecer técnico de 2011, do Ministério da Saúde, “Avaliação de Múltiplas Tecnologias em Feridas Crônicas e queimaduras”, embora a recomendação de substitutos cutâneos (dentre eles algumas matrizes) seja limitada, recomendou-se a realização de estudos, como síntese de evidências e ensaios clínicos, no Brasil, devido à possibilidade de resultados favoráveis e que possam interessar maiores investimentos das indústrias nacionais (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O QUADRO 3, a seguir, discorre a respeito de alguns desses produtos de matriz, comercializados nacional e internacionalmente, conforme o nome comercial, fabricante e características.

QUADRO 3 - DESCRIÇÃO DO NOME COMERCIAL, FABRICANTE E CARACTERÍSTICAS DOS PRODUTOS DE MATRIZ

(continua)

Nome comercial Fabricante	Características do produto
<p>Xelma<sup>TM</sup> Mölnlycke Health Care</p>	<p>Proteína da matriz extracelular- amelogénina (solução viscosa de proteína de matriz extracelular suína) em alginato de propileno-glicol (solvente e emoliente). Esta proteína apresenta a capacidade de autoagregação, formando um aglomerado muito pequeno (microns) e, desta forma, uma matriz temporária, restaurando o equilíbrio celular e bioquímico, por meio da promoção de ligações celulares com fibroblastos e aumentando a secreção de fatores de crescimento, restaura a proliferação e migração celular, além das proteínas extracelulares da matriz, otimizando a formação de tecido de granulação.</p> <p>Este produto está disponível em uma seringa graduada, com tampa de borracha e o aplicador é conectado, sendo aplicada uma fina camada da matriz, de acordo com o tamanho da ferida. É necessária a utilização de uma cobertura secundária (Mepitel® ou Mepilex®), conforme as características da ferida.</p>
<p>OASIS<sup>TM</sup> Wound Matrix Healthpoint, Ltd, Fort Worth, Texas ou SIS; Oasis, Smith &amp; Nephew, Inc., Hull, Reino Unido)</p>	<p>Matriz extracelular natural de colágeno, derivada de submucosa de intestino delgado suíno, intacta e tridimensional, processada com a remoção dos componentes celulares, mantém uma estrutura com glicosaminoglicanas, fibronectina, proteoglicanas e fatores de crescimento, atua como suporte para migração celular, na formação de tecido de granulação e consequente vascularização da ferida.</p> <p>Está disponível em formato de “folha”, absorvível, que é cortada e aplicada para cobrir a ferida e as margens, pode ser fixado por selante de tecidos, cliques solúveis. Pode-se aplicar várias “folhas”, se necessário, sobrepostas, com reidratação suave de salina estéril. É necessária a aplicação de cobertura primária não aderente sobre a matriz, seguida de uma cobertura secundária, conforme o tipo de ferida e a quantidade de exsudação. Pode ser aplicada a cada 7 dias ou conforme necessário.</p> <p>- Foi liberado para comercialização pelo FDA (Food Drug Administration), sob o processo 510 (k).</p>

QUADRO – 3 DESCRIÇÃO DO NOME COMERCIAL, FABRICANTE E CARACTERÍSTICAS DOS PRODUTOS DE MATRIZ

(continuação)

Nome comercial Fabricante	Características do produto
<p>Apligraf®</p> <p>Organogenesis, Canton, MA and Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Equivalente de pele humana com presença de células vivas biestruturadas (bicamada). Composto de uma camada epidérmica superior (com queratinócitos do prepúcio neonatal humano que se multiplicam e se diferenciam) e uma camada inferior (dérmica com fibroblastos derivados do prepúcio neonatal humano, combinado com colágeno bovino tipo 1, formando um gel que produz proteínas de matriz). Diferente da pele humana, esta matriz não contém melanócitos, células de Langerhans, macrófagos e linfócitos, ou outras estruturas, como vasos sanguíneos, folículos pilosos ou glândulas sudoríparas.</li> <li>- Esta matriz é capaz de estimular as próprias células do indivíduo à cicatrização da ferida, por meio de mecanismos que podem incluir a secreção de fatores de crescimento, citocinas e proteínas da matriz.</li> <li>- Este produto está disponível em um disco circular com, aproximadamente, 75 mm de diâmetro e 0,75 mm de espessura. Recebeu uma aprovação pré-comercialização (PMA) pela FDA dos EUA, em 1998, para o tratamento de úlceras venosas da perna.</li> </ul>
<p>Dermagraft®</p> <p>Advanced Biohealing Inc., Westport, CT</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Substituto celular dérmico humano de colágeno composto de fibroblastos de prepúcio neonatal humano, cultivados num andaime/matriz de ácido glicólico bioabsorvível (poliglactina 910, MALHA, semelhante a material de sutura). Desta forma, ele é capaz de replicar a derme por meio desta matriz de polímero tridimensional. Os fibroblastos se proliferam para preencher os espaços vazios existentes nesta matriz e secretam colágeno, proteínas de matriz (incluindo colágeno tipos 1 e 3, fibronectina e tenascina), fatores de crescimento (GFs) e citocinas, criando um substituto dérmico tridimensional, contendo células vivas metabolicamente ativas, assim as células epiteliais do próprio indivíduo podem migrar para facilitar a cicatrização. Não contém macrófagos, linfócitos, vasos sanguíneos ou folículos pilosos e sem elementos epidérmicos.</li> <li>- O produto é criopreservado e disponibilizado congelado como uma única folha (2 por 3 polegadas) para uma única aplicação. Pode-se aplicar o produto várias vezes no local, sem necessidade de remoção.</li> <li>- Em 2006, a Advanced Biohealing adquiriu os direitos globais da Dermagraft da Smith &amp; Nephew.</li> </ul>



## QUADRO – 3 DESCRIÇÃO DO NOME COMERCIAL, FABRICANTE E CARACTERÍSTICAS DOS PRODUTOS DE MATRIZ

(continuação)

Nome comercial Fabricante	Características do produto
EpiFix® MiMedx Group Inc., Marietta, Ga	<p>-Matriz celular composta por membrana amnion / chorion humano (camada mais interna da placenta e reveste a cavidade amniótica), apresenta uma camada de células epiteliais intactas não-vivas, membrana basal, uma matriz de tecido conjuntivo avascular, que fornece proteínas de matriz extracelular (ECM) estruturais (colágeno tipos I, III, IV, V e VII) que promove diferenciação e adesão celular), GFs (fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF), e citocinas anti-inflamatórias (mesmo que as células não sejam viáveis), proteínas especializadas (fibronectina, inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs) e lamininas) e proteoglicanos formados pelos glicosaminoglicanos. Assim, fornece uma matriz que induz os fibroblastos à migração e proliferação celular, estimulando os fatores de crescimento, além de barreira biológica, pois estimula os granulócitos envolvidos na defesa do sistema imunológico.</p> <p>- Processada por meio do processo Purion da SurgicalBiologic, que objetiva preservar componentes bioativos e fornecer células não-viáveis, várias proteínas da matriz extracelular, fatores de crescimento ativo, citocinas, quimiocinas e outras proteínas especializadas presentes no tecido amniótico). Este processo combina limpeza, desidratação e esterilização para produzir um tecido tecnicamente esterilizado e seguro que permita ser armazenado em temperatura ambiente.</p> <p>- Este produto é disponibilizado, criopreservado, desidratado, em forma de folha (fina e leve) armazenado em bolsa interna estéril, indicado para feridas de espessura parcial e total. Pode ser produzido fenestrado para feridas exsudativas. Para a aplicação corta-se com a tesoura seca e estéril o EpiFix® dentro das margens da ferida, e pode-se sobrepor as margens das feridas em 1mm. Após pode-se hidratá-lo no local da ferida com solução salina estéril. Material de sutura absorvível e / ou adesivos teciduais podem ser usados para fixar o EpiFix® no local da ferida. É recomendado que os enxertos EpiFix® sejam aplicados semanalmente até que a epitelização da ferida seja alcançada, quinzenalmente ou conforme avaliação clínica. Utilizar cobertura secundária não aderente, e absorventes para controle da umidade.</p>
Talymed®  Marine Polymer Technologies Inc., Danvers, Mass.	<p>- Matriz composta de fibras encurtadas (nanofibras) de Poly-N-acetylGlucosamine (pGlcNAc)- microalgas isoladas.</p> <p>-O produto é disponibilizado em coberturas de 5 x 5 cm e 10 x 10 cm em embalagem de blister por até 3 anos. O Talymed (em estado seco) deve ser cortado para se adaptar ao tamanho da ferida (superfície e margem), após utilizar água estéril ou salina para umedecer e permitir a integração da matriz no leito, essa mudará de branco para claro, sinalizando a integração. Recomenda-se o uso de cobertura primária não aderente (Mepitel® ou ADAPTIC®), e absorvente, conforme a drenagem da úlcera. A permanência do produto na ferida é ideal de 5 a 7 dias.</p> <p>- O Talymed® é similar ao Oasis Wound Matrix, e outras matrizes, mas é criado a partir de uma fonte diferente e possui um mecanismo de ação diferenciado. Foi liberado para comercialização nos Estados Unidos da América, sob o processo 510 (K102002)/ 2010.</p>

## QUADRO – 3 DESCRIÇÃO DO NOME COMERCIAL, FABRICANTE E CARACTERÍSTICAS DOS PRODUTOS DE MATRIZ

(continuação)

Nome comercial Fabricante	Características do produto
OrCel® Forticell Bioscience, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Matriz celular alógena bilaminar (bicamada), onde as células normais da pele (a epidermica com queratinócitos e a derme com fibroblastos), são cultivadas em duas camadas separadas, em uma esponja porosa de colágeno bovino, tipo I (do lado dos poros/dentro da matriz os fibroblastos e os queratinócitos do lado não poroso).</li> <li>- Fornece uma estrutura/matriz para a invasão da célula hospedeira, criando um ambiente propício para sua migração, em decorrência da secreção de fatores de crescimento (FGF-1 (bFGF), NGF, GM-CSF, IL-1<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-6, HGF, KGF-1 (FGF7), M-CSF, PDGF-AB, TGF-<math>\alpha</math>, TGF-<math>\beta</math>1, TGF-<math>\beta</math>2 e VEGF) e das citocinas secretadas pelos fibroblastos. Ao ser aplicada na ferida, esta matriz é reabsorvível (gradualmente absorvida durante o processo de cicatrização), e as próprias células da pele do indivíduo migram para o curativo e se “prendem”, junto às células cultivadas.</li> <li>- O OrCel® foi aprovado pelo FDA, sob a isenção de dispositivo humano (HDE) em 2001.</li> </ul>
XCell® Xylos Corporation, Langhorne, Pensilvânia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Celulose Biossintética. Formado por uma estrutura/matriz de múltiplas camadas composta por fibras hidrofílicas de celulose finas, não tecidas, produzidas por bactérias (<i>Acetobacterxylinum</i>).</li> <li>- Esta matriz apresenta a capacidade de fornecer ou absorver a umidade na ferida, é resistente à tração. Auxilia na remoção de tecido não-viável e promove o desbridamento autolítico, o que resulta em aumento do tecido de granulação e limpeza das margens da ferida, o que leva à migração epitelial e redução do tamanho da ferida.</li> <li>- Produto disponibilizado em coberturas não aderentes quadradas de 3,5 e 5,5 polegadas, embaladas estéreis. Pode permanecer na ferida por até 7 dias.</li> <li>- Processo de produção: a celulose biossintetizada é produzida em meio líquido, durante um processo de fermentação estática, onde a bactéria absorve moléculas de açúcar e as polimeriza em microfibrilas distintas, excretadas pela parede celular do organismo e se transforma em um filme/folhas (película/membrana) de celulose, com diferentes espessuras, contendo 99% de fluido e 1% de sólido. Após ocorrem “lavagens” com químicos mantendo a matriz de celulose existente (polissacarídeo composto de unidades de glicose). Esta celulose é cerca de 200 vezes menor do que a celulose de plantas multicelulares (árvores e algodão).</li> <li>- O XCell®, atualmente, está disponível como Suprasorb X (Lohmann &amp; Rauscher GmbH, Rengsdorf, Germany).</li> </ul>



## QUADRO – 3 DESCRIÇÃO DO NOME COMERCIAL, FABRICANTE E CARACTERÍSTICAS DOS PRODUTOS DE MATRIZ

(continuação)

Nome comercial Fabricante	Características do produto
Matriz Fibra de gel de sílica (SGF) Bayer Innovation GmbH (Düsseldorf, Alemanha; Bayer Code KGF271)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Matriz de Fibra de gel de sílica, composta por um éster etílico de ácido polihidróxi-silícico não cristalino. Feita de fibra inorgânica (não contém tecido animal ou humano viável ou não-viável ou proteínas estranhas) é biodegradável e biorreabsorvível, atuando como um suporte físico (andaime) para auxiliar o crescimento de novas células e a estrutura de colágeno que as suporta. A Matriz Fibra de gel de sílica (SGF) apresenta características semelhantes em relação ao seu uso e aplicação a outras matrizes extracelulares (ex.: Oasis® e Primatrix®), porém, é sintética. Também se degrada mais lentamente, se comparada às matrizes baseadas em géis de colágeno, celulose ou ácido poliglicólico, portanto, permanece na ferida por 1 a 2 semanas antes da reabsorção. Ao ser reabsorvido é substituído por novo tecido durante o processo de cicatrização, promovendo o crescimento de diferentes tipos de células. Proliferando os fibroblastos e queratinócitos, estimula o fator de crescimento endotelial, e, portanto, contribui na angiogênese e formação de tecido de granulação, auxilia na formação da estrutura de colágeno, contribuindo para a epitelização da ferida, e por fim, na profilaxia da formação de cicatriz e quelóide.</li> <li>- A SGF obteve aprovação da FDA 510 (k).</li> </ul>
ProHeal® MedSkinSolutions, Germany	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Matriz de membrana de colágeno nativo, biológica estéril que compreende as fibras de colágeno bovino nativamente estruturadas, formando uma matriz tridimensional (3D) de poros abertos.</li> <li>- ProHeal® atua como um suporte para o crescimento do tecido de granulação. A estrutura fibrosa da matriz ProHeal® permite uma boa estabilidade contra a degradação enzimática e aumenta a epitelização. A difusão de componentes solúveis (peptídeos) do ProHeal® são especialmente capazes de estimular a expressão do Colágeno IV. Colágeno IV é o principal componente da membrana basal e é usado pelos queratinócitos para migração no tecido de granulação para formar a camada epidérmica, assim fornece suporte para o fechamento de feridas acelerando a epitelização.</li> <li>- Produto disponibilizado por meio de esponjas moles liofilizadas e esterilizadas.</li> </ul>

## QUADRO – 3 DESCRIÇÃO DO NOME COMERCIAL, FABRICANTE E CARACTERÍSTICAS DOS PRODUTOS DE MATRIZ

(continuação)

Nome comercial Fabricante	Características do produto
Promogran® Johnson & Johnson Medical, Skipton, Reino Unido	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Matriz de colágeno e celulose regenerada oxidada (ORC/collagenmatrix), consiste na combinação de uma matriz liofilizada estéril de 55% de colágeno bovino e 45% de celulose regenerada oxidada (ORC).</li> <li>- A matriz de colágeno e celulose regenerada oxidada, ao entrar em contato com o exsudato, transforma-se em um gel, que permite o contato da matriz com o leito da ferida, potencializa o reestabelecimento do microambiente, por meio de ligação e desativação das proteases (metaloproteínases da matriz (MMPs) e elastase) nocivas. Atua na estimulação do crescimento celular, por meio da infiltração de células no leito da ferida, com crescimento do tecido de granulação, promovendo a deposição de colágeno novo que fornece estrutura para a cicatrização.</li> </ul>
Nanoskin® Innovatecs pesquisa e desenvolvimento biotecnológico Ltda. - BRASIL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Membrana de biocelulose é uma cobertura biológica natural, constituída de uma película de fibras biológicas em nanotecnologia (fina rede de ultra nanofibras de celulose (3-8nm)).</li> <li>- Na cicatrização de feridas, regula o comportamento celular e influencia na migração, proliferação e diferenciação celular, otimizando o microambiente da ferida para a sobrevivência celular.</li> <li>- O Nanoskin® é produzido por bactérias de ácido acético Gram-negativas (<i>Gluconaceto bacterxylinus</i>), obtidas a partir do meio de cultura na estrutura 3-D pura, que forma a rede de nanofibras de celulose altamente hidratadas (99% em peso), com alto peso molecular e maior cristalinidade de celulose (60-90%), tendo como princípio ativo células-tronco de origem vegetal, assim apresenta grande resistência mecânica e a biocompatibilidade completa, imitando um suporte de matriz para as células.</li> <li>- Apresenta registro na ANVISA N° 80591940001.</li> </ul>

## QUADRO – 3 DESCRIÇÃO DO NOME COMERCIAL, FABRICANTE E CARACTERÍSTICAS DOS PRODUTOS DE MATRIZ

(continuação)

Nome comercial Fabricante	Características do produto
BIOCURE® PELE NOVA BIOTECNOLOGIA S.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biomembrana vegetal (VBM). Produzida a partir da seringueira <i>Hevea brasiliensis</i>, material biocompatível, desenvolvido pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto) - Universidade de São Paulo / Brasil. Frade et al. (2012). O látex produzido pela seringueira apresenta diversos compostos químicos como proteínas e aminoácidos.</li> <li>- Recomendada como matriz tecidual, atua na fase inflamatória, no recrutamento de neutrófilos, e na proliferação de tecido de granulação (angiogênese) e reepitelização.</li> <li>- No Brasil, a Biocure®, é marca registrada da Biomembrana de Látex. Este produto está com o registro vencido, conforme a ANVISA.</li> </ul>
Bioprocess® Biofil (Produtos Biotechnologicos S.A., Curitiba, Brasil	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Membrana de biocelulose, que consiste em membrana porosa de 50 µm de espessura, sintetizada pela bactéria <i>Acetobacter (Gluconaceto bacterxylinus)</i>, com estrutura microfibrilar com 0,05 mm de espessura, é altamente aderido no leito da ferida devido aos espaços interfibrilares.</li> <li>- Disponibilizado como cobertura lisa ou porosa, de vários tamanhos (8 x 10 cm; 10 x 16 cm; 16 x 21 cm).</li> <li>- A comercialização do Biofill®, atualmente, é pela Nexfill® (Seven Indústria de Produtos Biotecnológicos Ltda), sem sofrer alterações em sua composição e aplicação. Registrada na ANVISA: 80531090001 e no FDA: 3008198157.</li> </ul>

## QUADRO – 3 DESCRIÇÃO DO NOME COMERCIAL, FABRICANTE E CARACTERÍSTICAS DOS PRODUTOS DE MATRIZ

(conclusão)

Nome comercial Fabricante	Características do produto
AmnioExCel® Integra LifeSciences Corporation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Membrana amniótica desidratada com matriz extracelular intacta que fornece aos tecidos estrutura para promover o reparo, a substituição e a reconstrução de tecidos moles.</li> <li>- AMNIOEXCEL® é uma membrana amniótica minimamente manipulada, doada por mães pré-selecionadas durante as cesarianas planejadas. É desidratada (usa-se o processo patenteado DryFlex™, que mantém o tecido intacto e maleável, e retém os principais componentes do âmnio humano), fornece um tecido estrutural incluindo uma matriz extracelular intacta (ECM), fatores de crescimento e citocinas para promover a cicatrização.</li> <li>- Disponibilizado em forma de “folha” proporciona um prazo de validade de cinco anos, à temperatura ambiente, molda-se facilmente e adapta-se à ferida.</li> <li>- AMNIOEXCEL® é regulado pela FDA, sob 21 CFR - Parte 1271 e Seção 361 da Lei do Serviço de Saúde Pública, como produtos baseados em células e tecidos humanos AMNIOEXCEL® e AMNIOMATRIX® são marcas registradas da BioD, LLC.</li> </ul>
Hyalomatrix® Wound Matrix HA group; Fidia FarmaceuticiS, Abano Terme, Italy Anika Therapeutics, Inc., Bedford, MA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Matriz Hyalomatrix® é uma almofada não tecida, consiste em duas camadas, uma interna com ácido hialurônico (HYAFF 11 - atua como um suporte 3D) e a mais externa constituída com membrana de silicone semipermeável (controla a perda de vapor de água e fornece cobertura protetora da ferida). Ele é especificamente projetado para substituir a derme, biodegradável, transforma-se em gel bioabsorvível, que em contato com a ferida libera ácido hialurônico, fornece uma matriz tridimensional que promove a invasão celular e crescimento dos capilares.</li> <li>- O Hyalomatrix® é autorizado para o tratamento de feridas com 510 (k) pelo FDA, era fabricado pela Fidia Advanced Biopolymers, Abano Terme, Itália e, atualmente, pela Anika Therapeutics, Inc., Bedford, MA, EUA. Hyalomatrix® é o nome comercial utilizado, exclusivamente, nos Estados Unidos, enquanto Hyalomatrix® PA é o nome comercial mundial (<a href="https://www.anikatherapeutics.com/products/dermal/hyalomatrix/">https://www.anikatherapeutics.com/products/dermal/hyalomatrix/</a>). (SNYDER; SULLIVAN; SCHOLLES (2012) (HYALOMATRIX® Tissue Reconstruction Matrix. Anika Therapeutics, Inc (2019). E Fidia Advanced Biopolymers. 510 (k) sumário para o curativo de Hyalomatrix KD. Rockville (MD): EUA Food and Drug Administration (FDA); 23 de abril de 2001. p. 4. K001508.</li> </ul>

Fonte: Adaptado de (ANVISA, 2019b, 2019a; AUNG, 2004; DERMASCIENCES, 2019; FERREIRA et al., 2011; GROTHIER, 2015; MIMEDX, 2019; MÖLNLYCKE HEALTH CARE, 2014; ORGANOGENESIS, 2010, 2013; SNYDER; SULLIVAN; SCHOEELLES, 2012; U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2001; WOUNDSOURCE, 2019; XYLOS INC., 2004).

As tecnologias de matriz funcionam como “moduladores biológicos”, pois consistem em materiais ou substâncias que, independente de terem origem biológica ou sintética, interagem com o tecido do receptor, interferindo na cicatrização das feridas crônicas e assim desempenham diversas funções no processo de cicatrização tecidual (WOUNDS INTERNATIONAL, 2010). Ressalta-se que, independente da composição, se matriz celular ou acelular, os componentes como células e biomateriais são considerados como um único elemento, que interagem e proporcionam um microambiente que contribui para a otimização do processo de cicatrização (LORENTI, 2012).

Essas matrizes fornecem um apoio para o crescimento tecidual e permitem a mobilidade de células e moléculas para o leito da ferida, formando o tecido de granulação (BROWN-ETRIS; CUSTSHAL; HILLES, 2002). Seus receptores estimulam os fibroblastos a produzir os fatores de crescimento (FCs) e a se ligarem na matriz extracelular, promovendo a angiogênese (HODDE et al., 2001; VOYTIK-HARBIN et al., 1997).

Além disso, os produtos de matriz protegem os fatores de crescimento, liberando-os quando necessário (CULLEN et al., 2002). Durante o processamento de algumas matrizes, os fatores de crescimento são mantidos bioativos com possibilidade de diferenciação durante o contato com as feridas (HODDE; HILES, 2001).

As matrizes atraem e promovem aderência de diferentes células do hospedeiro para a sua organização, estruturação e regulação (CULLEN et al., 2002); LI et al., 2004), reduzem a morte celular, otimizando a substituição das células que são degradadas (JESCHKE et al., 2005). Ligam-se às MMPs e aos radicais livres de oxigênio para inativá-los (CULLEN et al., 2002). A redução das MMPs, como as gelatinases e elastases promove equilíbrio do microambiente das feridas (SMEETS, 2008), contribuindo assim para a cicatrização.

### 3 MÉTODO

#### 3.1 PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trata-se de uma Revisão Sistemática que seguiu a metodologia proposta pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI), por meio do *Reviewers' Manual* (AROMATARIS; MUNN, 2017) e contemplou as seguintes recomendações: formular pergunta de revisão; definir critérios de inclusão e exclusão; localizar e selecionar os estudos; avaliar a qualidade metodológica; extrair os dados; sintetizar e analisá-los, avaliar a qualidade da evidência.

O protocolo *“Effectiveness of extracellular matrix dressings and topical agents in the treatment of leg ulcers: a systematic review protocol”* desta revisão sistemática foi submetido, por meio do Editorial Manager®, ao banco de dados de revisões sistemáticas do JBI, sob o número JBISRIR-2017-003400R1, registrado no PROSPERO<sup>6</sup> e publicado em fevereiro/2018, no *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports* (PETZ, et.al, 2018) (ANEXO 1).

Tendo em vista que o protocolo de pesquisa encontra-se na íntegra no idioma de publicação (inglês) no anexo mencionado, neste capítulo serão indicadas as diferenças<sup>7</sup> entre o protocolo e a revisão. Será incluído o tópico “localização dos estudos”, com todas as estratégias, além da base de dados PUBMED/MEDLINE, que consta no protocolo.

A pergunta da pesquisa foi formulada a partir do PICO, conforme QUADRO 4, a seguir:

---

<sup>6</sup> PROSPERO: [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?ID=CRD42018100125](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018100125)

<sup>7</sup> Destaca-se que essas diferenças são informações omissas no protocolo, apresentadas na publicação dos resultados e conclusões desta revisão.



QUADRO 4 - FORMULAÇÃO DA QUESTÃO DE PESQUISA COM BASE NO ACRÔNIMO PICO

P (participantes)	Adultos a partir dos 18 anos de idade, portadores de úlceras venosas, arteriais e mistas, em qualquer ambiente de cuidado (hospital, clínica, ambulatório, instituição de longa permanência ou assistência domiciliar).
I (Intervenção)	Coberturas e agentes tópicos que simulem a matriz extracelular.
C (Comparador)	Qualquer tipo de cobertura, agentes tópicos, placebos e terapia compressiva isolada.
O (Outcomes/Desfechos)	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cicatrização completa (reepitelização da pele): medido pela proporção e número de úlceras reepitelizadas durante o tempo de seguimento do estudo.</li> <li>- Tempo para completar a cicatrização das úlceras: com base na abordagem de sobrevivência, tempo do evento, ajustado para covariáveis, como o tamanho da linha de base, de acordo com os dias, semanas ou meses necessários para o fechamento completo da úlcera.</li> <li>- Eventos adversos: indicados pela taxa de infecção, de acordo com a avaliação dos sinais e sintomas clínicos (exsudato, odor, tecido necrótico e necessidade de amputação).</li> </ul> <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Redução da área (taxa de mudança da área da ferida -comprimento, largura e profundidade), mudanças absolutas (área em cm<sup>2</sup>, com base na primeira medida de ferida) e mudanças relativas (variação do percentual da área relacionado à mensuração inicial do ferida), medida com planimetria, fotografia digital, diagramas transparentes, escala de grade em mm<sup>2</sup> e câmera infravermelha com sensibilidade térmica específica para a pele humana.</li> <li>- Controle da dor: avaliada durante o período de tratamento e nas trocas de curativos, medido com escalas quantitativas de avaliação da dor, questionários e outras ferramentas validadas.</li> <li>- Qualidade de vida: medida por meio de questionários genéricos (SF-36, EQ, SF-12, SF-6) ou questionários padrão específicos <i>Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire</i> (CCVUQ).</li> </ul>

FONTE: A autora (2019)



Com base no PICO anterior, elaborou-se a seguinte questão de pesquisa:

Qual é a efetividade da aplicação de produtos de matriz como coberturas ou agentes tópicos, no tratamento de úlceras venosas, arteriais e mistas, se comparado a terapia compressiva isolada, quaisquer tipos de coberturas e agentes tópicos ou placebos em adultos, a partir de 18 anos, em qualquer ambiente de cuidado?

### 3.2 DIFERENÇAS ENTRE O PROTOCOLO E ESTA REVISÃO

Quanto à **população elegível**, incluiu-se os participantes portadores de úlceras venosas, arteriais e mistas, mesmo nas situações em que os estudos não apresentaram os dados separadamente. Na análise dos dados, esses estudos foram descritos em separado.

Na sessão **tipo de estudos**, incluiu-se ensaios clínicos randomizados. Estudos *crossover*<sup>8</sup> foram incluídos, se estes apresentassem os dados da primeira etapa. Para fins de análise dos dados, utilizaram-se somente os dados da primeira etapa.

Na sessão **intervenção**, os ensaios clínicos randomizados que avaliaram a matriz associada com prata foram excluídos, por consenso, já que se considerou no protocolo que a única diferença entre os grupos seria a matriz.

Na sessão **avaliação da qualidade metodológica**, utilizou-se o *software Review Manager 5.3* (REVMAN, 2015). Os estudos foram classificados como risco global de viés alto, caso durante a avaliação por meio da “ferramenta Cochrane”, um dos domínios de seleção (geração de sequência aleatória e ocultação da alocação), detecção (cegamento de avaliadores do desfecho) e de atrito (dados de desfechos incompletos) fosse caracterizado como alto risco de viés (HIGGINS; GREEN, 2011).

Na sessão **síntese dos dados**, referente aos valores da heterogeneidade ( $I^2$ ), considerou-se baixa de 0 a 40% e elevada se acima de 75% (AROMATARIS; MUNN, 2017).

---

<sup>8</sup>Crossover é um método em que se comparam dois ou mais tratamentos ou intervenções. Após completarem uma primeira etapa, os participantes são transferidos para uma segunda etapa, onde serão designados ao tratamento oposto ao que receberam (AROMATIS; MUNN, 2017).

Os resultados foram sumarizados de acordo com os desfechos estudados e, em separado, de acordo com o grupo intervenção e o grupo controle de cada estudo individual. Sempre que possível os resultados de cada estudo individual foram sumarizados utilizando risco relativo para os desfechos cicatrização, infecção e dor, diferença de médias para o desfecho redução de área e *Hazard Ratio* para o desfecho tempo para completar a cicatrização. Sempre que sumarizados as estimativas foram acompanhadas de intervalos com 95% de confiança. As médias do desfecho redução de área são referentes ao percentual de área ou tamanho de área reduzidos. Diferenças de médias não foram calculadas para os estudos individuais que apresentaram resultados apenas de medianas ou nas situações onde os desvios padrões eram valores altos em relação as respectivas médias. Estas situações foram consideradas como indicativo de falta de normalidade aos dados o que impede a estimação de intervalos de confiança para diferenças de médias.

O *Hazard Ratio* foi utilizado por se tratar de uma medida de efeito adequada para estudos onde se observa tempo até o evento cicatrização completa sem que o tempo de seguimento seja o suficiente para observar o acontecimento do evento em todos os participantes das amostras. Ele mede a razão entre as proporções de cicatrizações nos dois grupos comparados ao longo do tempo de seguimento.

Assim, valores de *Hazard Ratio* maiores que 1,0 favorecem a intervenção visto que indicam que, ao longo do tempo de seguimento, o grupo intervenção demonstrou maiores proporções de participantes com úlceras cicatrizados quando comparado ao grupo controle. Metanálise foi utilizada para sumarizar os resultados daquelas comparações que obtiveram medidas de efeito para mais de um estudo individual. Para os cálculos de metanálise foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios devido a heterogeneidade esperada entre as intervenções dos estudos individuais. A estatística  $I^2$  juntamente com o p-valor do teste Q de *Cochran* foram utilizados para medir heterogeneidade. A explicação da heterogeneidade não foi realizada devido ao pequeno número de estudos em cada metanálises realizadas.

Para a **extração dos dados, análise da qualidade metodológica e síntese dos dados** utilizou-se o *software Review Manager 5.3* (REVMAN, 2015), por ser um programa gratuito, após consulta da direção do JBI.

### 3.1.2 Localização dos estudos

Na etapa de localização dos estudos, as buscas foram realizadas em bases de dados, literatura não publicada e plataformas de registros de ensaios clínicos controlados (ANEXO 1), no período de fevereiro a julho de 2018 e atualizada em fevereiro de 2019. As estratégias de busca nas bases de dados foram adaptadas, conforme o tutorial de cada base e na *COCHRANE CENTRAL REGISTER OF CONTROLLED TRIALS*, apresentadas a seguir nos QUADROS 5, 6, 7, 8, 9 e 10:

QUADRO 5 - ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS MEDLINE/PUBMED

```
# 1 Search (((((((arterial ulcer*[Text Word]) OR arterial ulcer*[Title/Abstract]) OR mixed ulcer*[Text Word])
OR mixed ulcer*[Title/Abstract]) OR mixed leg ulcer*[Text Word]) OR mixed leg ulcer*[Title/Abstract]) OR
mixed arterial/venous[Text Word]) OR mixed arterial/venous[Title/Abstract])) OR (((((((varicose
ulcer*[MeSH Terms]) OR varicose ulcer*[Title/Abstract]) OR venous ulcer*[MeSH Terms]) OR venous
ulcer*[Title/Abstract]) OR leg ulcer*[MeSH Terms]) OR leg ulcer*[Title/Abstract]) OR venous leg ulcer*[Text
Word]) OR venous leg ulcer*[Title/Abstract]) OR chronic venous leg ulcer*[Text Word]) OR chronic venous
leg ulcer*[Title/Abstract])

#2 Search (((((((extracellular matrix[MeSH Terms]) OR extracellular matrix[Title/Abstract]) OR extracellular
matri*[MeSH Terms]) OR extracellular matri*[Title/Abstract])) OR ((biological dressing*[MeSH Terms]) OR
biological dressing*[Title/Abstract])) OR ((Biosynthetic dressing*[Text Word]) OR Biosynthetic
dressing*[Title/Abstract])) OR (((((((matrix[Title/Abstract]) OR matrix[Text Word]) OR wound matrix[Text
Word]) OR collagen[Text Word]) OR collagen[Title/Abstract]) OR collagen matrix[Title/Abstract]) OR
collagen matrix[Text Word]) OR wound matrix[Title/Abstract]) OR matrix noncollagen[Title/Abstract]) OR
matrix noncollagen[Text Word])) OR (((((((Extracellular Matrix Proteins[MeSH Terms]) OR Extracellular
Matrix Proteins[Title/Abstract]) OR acelular dermis[MeSH Terms]) OR acelular dermis[Title/Abstract]) OR
tissue scaffolds[MeSH Terms]) OR tissue scaffolds[Title/Abstract]) OR (((((((((((((((apligraft) OR
Graftskin) OR dermagraft) OR oasis wound matrix) OR oasis*) OR Integra) OR AlloDerm) OR Medifil) OR
Unite) OR MatriStem) OR EZ-DERM) OR Matriderm) OR Puracol) OR BIOPAD) OR Endoform) OR
PriMatrix) OR Catrix) OR Matrix Collagen) OR Suprasorb) OR Promogran) OR Cymetra) OR Graftjacket)
OR Epifix) OR Grafix) OR Xelma) OR amelogenin*) OR Hyalomatrix) OR talymed) OR oxidised regenerated
cellulose dressing)))

# 3 Search (((((((((((randomized controlled trial[Publication Type]) OR controlled clinical trial[Publication
Type]) OR clinical trial[Publication Type]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms]) OR randomized controlled
trial as topic[MeSH Terms]) OR random allocation[MeSH Terms]) OR placebos[MeSH Terms]) OR Single-
Blind Method[MeSH Terms]) OR Double-Blind Method[MeSH Terms]) OR randomly[Title/Abstract]) OR
randomized[Title/Abstract]) OR randomised[Title/Abstract]) OR Trial[Title/Abstract]) OR
random*[Title/Abstract]) OR allocat*[Title/Abstract])

# 1 and #2 and #3 ("1960"[Date - Publication]: "2018"[Date - Publication])
```

FONTE: A autora (2019)

QUADRO 6 - ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS EMBASE

('extracellular matrix'/exp OR 'extracellular matrix' OR 'biological dressing'/exp OR 'biological dressing' OR 'biosynthetic dressing' OR 'wound matrix' OR 'collagen'/exp OR collagen OR 'collagen matrix'/exp OR 'collagen matrix' OR 'matrix noncollagen' OR 'extracellular matrix proteins'/exp OR 'extracellular matrix proteins' OR 'acelular dermis' OR 'tissue scaffolds'/exp OR 'tissue scaffolds' OR apligraf OR 'graftskin'/exp OR graftskin OR 'dermagraft'/exp OR dermagraft OR 'oasis wound matrix' OR 'integra'/exp OR integra OR 'alloderm'/exp OR alloderm OR medifil OR 'unite'/exp OR unite OR 'matristem'/exp OR matristem OR 'ez derm' OR 'matriderm'/exp OR matriderm OR puracol OR biopad OR endoform OR 'primatrix'/exp OR primatrix OR catrix OR 'matrix collagen' OR suprasorb OR 'promogran'/exp OR promogran OR 'cymetra'/exp OR cymetra OR graftjacket OR epifix OR grafix OR xelma OR amelogenin\* OR Hyalomatrix I OR talymed OR 'oxidised regenerated cellulose dressing') AND (('varicosis'/exp OR varicosis OR venous) AND ('leg ulcers'/exp OR 'leg ulcers')) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

FONTE: A autora (2019)

QUADRO 7 - ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS CINAHL

S1 MH varicose ulcer\* OR TI varicose ulcer\* OR AB varicose ulcer\* OR MH venous ulcer\* OR TI venous ulcer\* OR AB venous ulcer\* OR MH leg ulcer\* OR TI leg ulcer\* OR AB leg ulcer\* OR TX venous leg ulcer\* OR TI venous leg ulcer\* OR AB venous leg ulcer\*

S2 TX chronic venous leg ulcer\* OR TI chronic venous leg ulcer\* OR AB chronic venous leg ulcer\* OR TX arterial ulcer\* OR TI arterial ulcer\* OR AB arterial ulcer\* OR TX mixed ulcer\* OR TI mixed ulcer OR AB mixed ulcer\* OR TX mixed leg ulcer\* OR TI mixed leg ulcer\* OR AB mixed leg ulcer\*

S3 TX mixed arterial/venous OR TI mixed arterial/venous OR AB mixed arterial/venous

S4 MH extracellular matrix OR TI extracellular matrix OR AB extracellular matrix OR MH extracellular matri\* OR TI extracellular matri\* OR AB extracellular matri\* OR MH biological dressing\* OR TI biological dressing\* OR AB biological dressing\* OR TX Biosynthetic dressing\* OR TI Biosynthetic dressing\* OR AB Biosynthetic dressing\*

S5 TX matrix OR TI matrix OR AB matrix OR TX wound matrix OR TX collagen OR TI collagen OR AB collagen OR TI collagen matrix OR AB collagen matrix OR TX collagen matrix OR TI wound matrix OR AB wound matrix

S6 TX matrix noncollagen OR TI matrix noncollagen OR AB matrix noncollagen OR MH Extracellular Matrix Proteins OR TI Extracellular Matrix Proteins OR AB Extracellular Matrix Proteins OR MH acelular dermis OR TI acelular dermis OR AB acelular dermis OR MH tissue scaffolds OR TI tissue scaffold\* OR AB tissue scaffold\*

S7 TX Graftskin OR TX dermagraft OR TX oasis wound matrix OR TX oasis OR TX Integra OR TX AlloDerm OR TX Medifil OR TX Unite OR TX MatriStem OR TX EZ-DERM OR TX Matriderm OR TX Puracol

S8 TX BIOPAD OR TX Endoform OR TX PriMatrix OR TX Matrix Collagen OR TX Suprasorb OR TX Promogran OR TX Cymetra OR TX Graftjacket OR TX Epifix OR TX Grafix OR TX Xelma OR TX amelogenin\*

S9 TX Hyalomatrix OR TX talymed OR TX oxidised regenerated cellulose dressing

S10 PT randomized controlled trial OR PT controlled clinical trial OR PT clinical trial OR MH clinical trials as topic OR MH randomized controlled trial as topic OR MH random allocation OR MH placebos OR MH single blind method OR MH double blind method OR TI randomly OR AB randomly

S11 TI trial OR AB trial OR TI random\* OR AB random\* OR TI allocat\* OR AB allocat\* OR TX allocat\*

**S12:** S1 OR S2 OR S3

**S13:** S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9

**S14:** S10 OR S11

**S15:** S12 AND S13 AND S14- Data de publicação: 19600101-20180431

FONTE: A autora (2019)

QUADRO 8 - ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS WEB OF SCIENCE

#1 TS=(“arterial ulcer\*” OR “mixed ulcer\*” OR “mixed leg ulcer\*” OR “mixed arterial venous\*” OR “varicose ulcer\*” OR “venous ulcer\*” OR “leg ulcer\*” OR “venous leg ulcer\*” OR “chronic venous leg ulcer\*”) OR TI=(“arterial ulcer\*” OR “mixed ulcer\*” OR “mixed leg ulcer\*” OR “mixed arterial venous\*” OR “varicose ulcer\*” OR “venous ulcer\*” OR “leg ulcer\*” OR “venous leg ulcer\*” OR “chronic venous leg ulcer\*”)

#2 TS=(“extracellular matrix\*” OR biological dressing\* OR matrix\* OR “wound matrix” OR collagen OR “collagen matrix” OR “matrix noncollagen” OR “Extracellular Matrix Proteins” OR “acelular dermis” OR “tissue scaffolds\*” OR apligraf OR Graftskin OR dermagraft OR “oasis wound matrix” OR oasis\* OR “Integra” OR “AlloDerm” OR “Medifil” OR “Unite” OR “MatriStem” OR “EZ-DERM” OR “Matriderm” OR “Puracol” OR “BIOPAD” OR “Endoform” OR “PriMatrix” OR “Catrx” OR “Matrix Collagen” OR “Suprasorb” OR “Promogran” OR “Cymetra” OR “Graftjacket” OR “Epifix” OR “Grafix” OR “Xelma” OR “amelogenin\*” OR “Hyalofill” OR “talymed” OR “oxidised regenerated cellulose dressing”) OR TI=(“extracellular matrix\*” OR biological dressing\* OR matrix\* OR “wound matrix” OR collagen OR “collagen matrix” OR “matrix noncollagen” OR “Extracellular Matrix Proteins” OR “acelular dermis” OR “tissue scaffolds\*” OR apligraf OR Graftskin OR dermagraft OR “oasis wound matrix” OR oasis\* OR “Integra” OR “AlloDerm” OR “Medifil” OR “Unite” OR “MatriStem” OR “EZ-DERM” OR “Matriderm” OR “Puracol” OR “BIOPAD” OR “Endoform” OR “PriMatrix” OR “Catrx” OR “Matrix Collagen” OR “Suprasorb” OR “Promogran” OR “Cymetra” OR “Graftjacket” OR “Epifix” OR “Grafix” OR “Xelma” OR “amelogenin\*” OR “Hyalomatrix” OR “talymed” OR “oxidised regenerated cellulose dressing”)

#3 TS=(“randomized controlled trial” OR “controlled clinical trial” OR “clinical trial” OR “clinical trials as topic” OR “randomized controlled trial as topic” OR “random allocation” OR “placebos” OR “Single-Blind Method” OR “Double-Blind Method” OR “randomly” OR “randomized” OR “randomized” OR “Trial” OR “random\*” OR “allocat\*”) OR TI=(“randomized controlled trial” OR “controlled clinical trial” OR “clinical trial” OR “clinical trials as topic” OR “randomized controlled trial as topic” OR “random allocation” OR “placebos” OR “Single-Blind Method” OR “Double-Blind Method” OR “randomly” OR “randomized” OR “randomized” OR “Trial” OR “random\*” OR “allocat\*”)

#1 AND #2 AND #3 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=1960-2018

FONTE: A autora (2019)

QUADRO 9 - ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS LILACS/BIREME

tw:(arterial ulcer\* OR mixed ulcer\* OR mixed leg ulcer\* OR mixed arterial venous\* OR varicose ulcer\* OR venous ulcer\* OR leg ulcer\* OR venous leg ulcer\* OR chronic venous leg ulcer\* )) AND (tw:(“extracellular matrix” OR “matrix” OR “biological dressing” OR “collagen matrix”)) AND (instance:“regional”) AND ( limit: (“humans”))

FONTE: A autora (2019)

QUADRO 10 - ESTRATÉGIA DE BUSCA NA COCHRANE CENTRAL REGISTER OF CONTROLLED TRIALS

#1 MeSH descriptor: [Varicose Ulcer] explode all trees  
 #2 venous ulcer\*:ti,ab,kw or leg ulcer\*:ti,ab,kw or venous leg ulcer\*:ti,ab,kw or chronic venous leg ulcer\*:ti,ab,kw or varicose ulcer\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  
 #3 arterial ulcer\*:ti,ab,kw or mixed ulcer\*:ti,ab,kw or mixed leg ulcer\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  
 #4 #1 or #2 or #3  
 #5 MeSH descriptor: [Extracellular Matrix] explode all trees  
 #6 MeSH descriptor: [Biological Dressings] explode all trees  
 #7 extracellular matri\*:ti,ab,kw or biological dressing\*:ti,ab,kw or Biosynthetic dressing\*:ti,ab,kw or "matrix":ti,ab,kw or wound matrix:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  
 #8 "collagen":ti,ab,kw or collagen matrix:ti,ab,kw or matrix noncollagen:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  
 #9 #5 or #6 or #7 or #8  
 #10 MeSH descriptor: [Extracellular Matrix Proteins] explode all trees  
 #11 apligraf\*:ti,ab,kw or Graftskin:ti,ab,kw or dermagraft:ti,ab,kw or oasis wound matrix:ti,ab,kw or oasis\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  
 #12 #10 or #11  
 #13 Integra:ti,ab,kw or Matrix Collagen:ti,ab,kw or Promogran:ti,ab,kw or Graftjacket:ti,ab,kw or Epifix:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  
 #14 Grafix:ti,ab,kw or Xelma:ti,ab,kw or amelogenin\*:ti,ab,kw or oxidised regenerated cellulose dressing:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  
 #15 #13 or #14  
 #16 #9 or #12 or #15  
 #17 and #4

FONTE: A autora (2019)

## 4 RESULTADOS

### 4.1 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram identificados, por meio de busca, 992 estudos, sendo que desses, 722 foram por meio de bases de dados, visto que 232 pelo MEDLINE/PUBMED; 90 no EMBASE; 180 pelo CINAHL; 206 no *Web of Science* e 14 por meio do LILACS/BIREME (*Latino American and Caribbean Health Sciences Literature*).

Estudos não publicados totalizaram 59, nas plataformas de registro de ensaios clínicos foram 207 (122 na *Cochrane Central Register of Controlled trials* e os demais em outras plataformas), outros 4 na lista de referências dos estudos incluídos.

Dos 992 estudos, 254 foram removidos por estarem duplicados, resultando em 738. Após a leitura dos títulos e resumos, 677 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, totalizando 61 estudos.

Assim, desses 61 estudos para leitura na íntegra, 18 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Incluídas nesta revisão 43 publicações, sendo: 27 ensaios clínicos randomizados (ECR)<sup>9</sup> concluídos (APÊNDICE 1), 4 ECR estão em desenvolvimento (APÊNDICE 2), dois aguardam a classificação<sup>10</sup> (APÊNDICE 3). Para análise qualitativa incluiu-se 27 ECR e destes, 7 em metanálise, conforme FIGURA 1, a seguir:

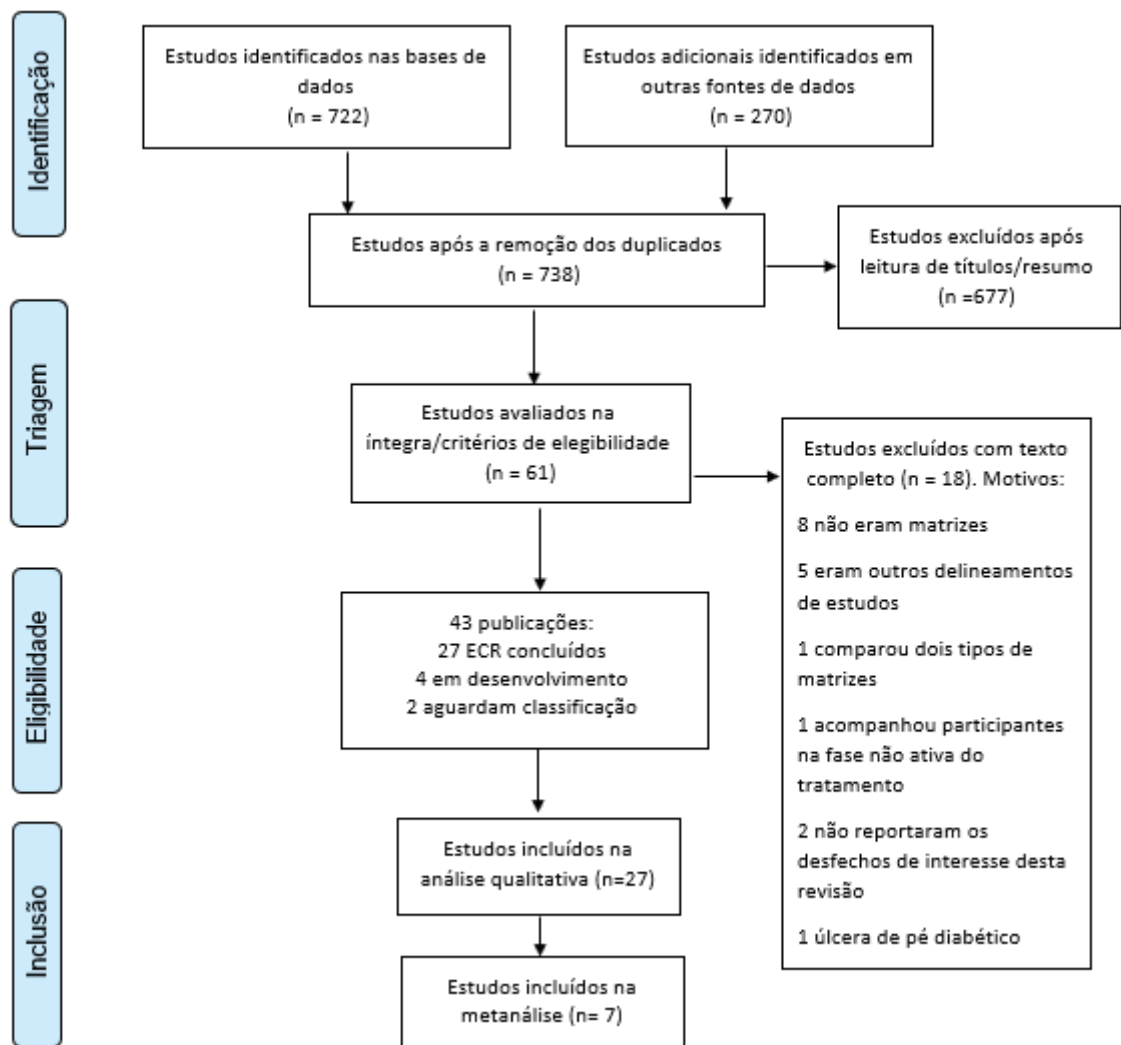
---

<sup>9</sup> Neste capítulo, os estudos incluídos serão identificados conforme o Quadro 11 (primeiro autor e ano de publicação).

<sup>10</sup> Estudos que requerem avaliação quanto aos critérios de elegibilidade. Aguardam recuperação do texto completo.



FIGURA 1 - FLUXOGRAMA PRISMA DE IDENTIFICAÇÃO, SELEÇÃO E INCLUSÃO DE ESTUDOS



FONTE: A autora (2019)

## 4.2 ESTUDOS EXCLUÍDOS

Dos dezoito estudos excluídos (APÊNDICE 4), o tipo de intervenção foi o motivo de oito dessas exclusões (AUGER; GERMAIN L, 2009; CHALONER; FLETCHER, 1992; LANTIS et al., 2013; LINDGREN; MARCUSSON; TOFTGÅRD, 1998; LIU et al., 2014; MORIMOTO et al., 2013; POSKITT et al., 1987; WILLE;

BURDGE; PITTELKOW, 2011). Um estudo acompanhou os participantes na fase não ativa do tratamento (ROMANELLI et al., 2008)<sup>11</sup>.

Cinco não foram ensaios clínicos randomizados (DROESCHEL et al., HARTMANN et al., 2008; SHANNON; NELSON, 2017; WOLLINA et al., 2005; YONEZAWA et al., 2007). Towler et al., (2018) compararam dois tipos de matriz. Outros dois estudos não abordaram os desfechos de interesse (GERIT, 2009; STONE et al., 2017) e um abordou participantes portadores de úlcera de pé diabético (CHANG et al., 2000).

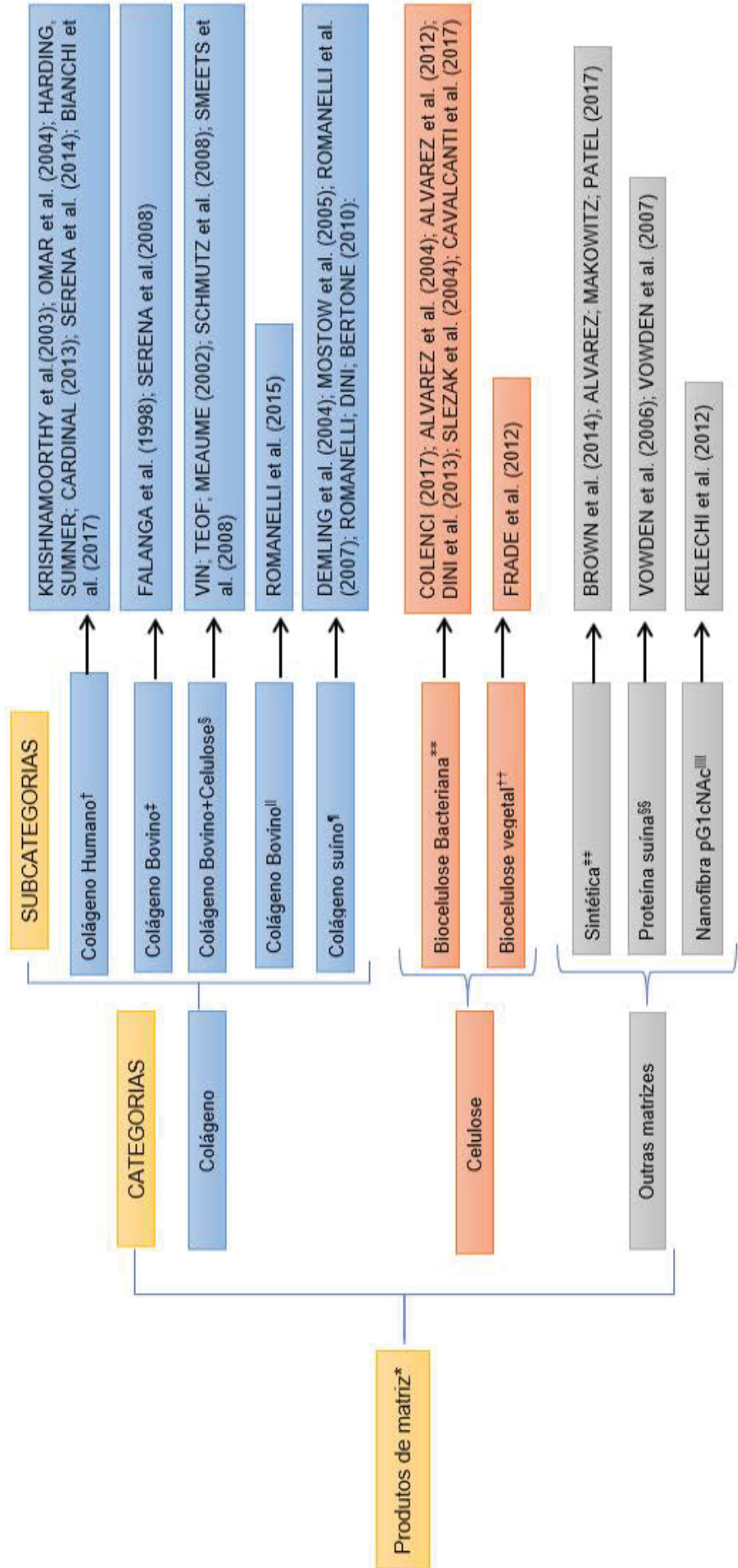
#### 4.3 ORGANIZAÇÃO DAS INTERVENÇÕES E CONTROLES

Observa-se a diversidade das características e nomenclaturas dos produtos de matriz, utilizados no tratamento de feridas crônicas, vide (QUADRO 3). Mediante esta diversidade de denominações, os produtos foram organizados em categorias e subcategorias por semelhança na sua composição. Utilizou-se o *British National Formulary* (GROUP ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN, 2013), um livro de referência farmacêutica do Reino Unido para auxiliar na categorização de alguns produtos, bem como a descrição das características de cada produto de matriz disponibilizada pelos fabricantes (QUADRO 3). Esta categorização será disponibilizada no REA (Recursos Educacionais Abertos) (FIGURA 2). Na apresentação dos resultados foram utilizadas as categorias I, II e III (Colágeno, Biocelulose e Outras matrizes) e dentro delas, as subcategorias, conforme a FIGURA 2, a seguir:

---

<sup>11</sup>Este estudo acompanhou os participantes de um ECR incluído nesta revisão (VOWDEN 2007), e comparou os resultados da primeira fase de tratamento aos obtidos por ele, com os participantes em tratamento convencional.

FIGURA 2 - CATEGORIZAÇÃO E SUBCATEGORIZAÇÃO DOS PRODUTOS DE MATRIZ (COBERTURAS E AGENTES TÓPICOS) COM BASE NA SEMELHANÇA DA COMPOSIÇÃO, A PARTIR DOS ESTUDOS INCLuíDOS E ANALISADOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA



FONTE: A autora (2019)

\*Esta categorização não contemplou as matrizes com prata.

† Contém uma camada de células: camada dérmica (fibroblastos); Dermagraff®; ou camada epidérmica (queratinócitos); Epifix®.

- ‡ Contêm duas camadas de células -bicamada (queratinócitos e fibroblastos): Apligraf®, Orcoel®
- § Colágeno Bovino + Celulose oxidada regenerada: Promogran®
- || ProHeal®
- ¶ OASIS™ Wound Matrix
- \*\* XCell®; Nanoskin®; Suprasorb X; Bioprocess®
- †† Derivada do látex da seringueira Hevea brasiliensis. BIOCURE®
- ‡‡ Matriz Fibra de gel de sílica (SGF) e ácido hialurônico (Hialoskin®)
- §§ Xelma™
- |||| Matriz derivada de Nanofibra pG1cNAc(microalgas):Talymed



#### C BY-SA

Esta licença permite que outros remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito e que licenciem as novas criações sob termos idênticos. Esta licença costuma ser comparada com as licenças de software livre e de código aberto "copyleft". Todos os trabalhos novos baseados no seu terão a mesma licença, portanto quaisquer trabalhos derivados também permitirão o uso comercial. Esta é a licença usada pela Wikipédia e é recomendada para materiais que seriam beneficiados com a incorporação de conteúdos da Wikipédia e de outros projetos com licenciamento semelhante.

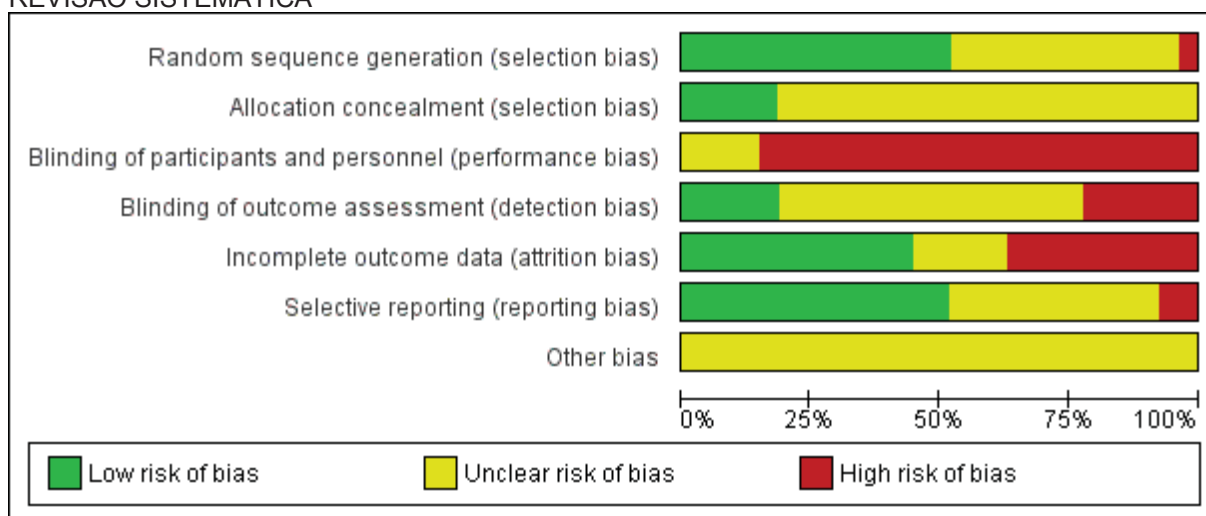
**Você é livre para: Compartilhar** - copiar e redistribuir o material em qualquer mídia ou formato e **Adaptar** - remixar, transformar e construir sobre o material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente. O licenciante **não pode revogar essas liberdades** contanto que **você siga os termos da licença**.

Como citar: PETZ, FFC. Efetividade das coberturas e agentes tópicos de matriz no tratamento de úlceras de perna: revisão sistemática e metanálise: Categorização e subcategorização dos produtos de matriz (coberturas e agentes tópicos) com base na semelhança da composição, a partir dos estudos incluídos e analisados na revisão sistemática. 2019

#### 4.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A avaliação da qualidade metodológica dos 27 estudos, incluídos nesta revisão, foi realizada por meio da "Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados". Os estudos foram julgados como “baixo risco de viés” (*low risk of bias*), “alto risco de viés” (*high risk of bias*) e “risco incerto de viés” (*unclear risk of bias*) para sete domínios: geração de sequência aleatória (*random sequence generation*); ocultação da alocação (*allocation concealment*); cegamento dos participantes e profissionais (*blinding of participants and personnel*); cegamento de avaliadores do desfecho (*blinding of outcome assessment*); dados de desfechos incompletos (*incomplete outcome data*); relato de desfecho seletivo (*selective reporting*) e outras fontes de viés (*Other bias*). A FIGURA 3, a seguir, apresenta o julgamento geral desses estudos, de acordo com os sete domínios:

FIGURA 3 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA



FONTE: A autora (2019)

Verifica-se uma porcentagem considerável de “risco incerto de viés” nos domínios - ocultação da alocação, cegamento de avaliadores do desfecho e outras fontes de viés. Em 75% dos estudos não foi possível o cegamento dos participantes e profissionais. Em menos de 25% houve alto risco de viés, nos dados de desfechos incompletos e relato de desfecho seletivo.

A FIGURA 4 demonstra os resultados da avaliação de cada estudo e, na sequência, a descrição, conforme os 7 domínios:

FIGURA 4 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE CADA ESTUDO INCLUÍDO NA REVISÃO SISTEMÁTICA

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alvarez 2004	+	?	-	?	?	-	?
Alvarez 2012	?	?	-	+	-	+	?
Alvarez 2017	?	?	-	?	+	+	?
Bianchi 2017	?	?	-	+	-	+	?
Brown 2014	+	+	-	?	?	+	?
Cavalcanti 2017	+	?	-	?	+	+	?
Colenci 2017	+	?	-	-	-	+	?
Demling 2004	?	?	-	?	+	?	?
Dini 2013	?	?	-	+	-	-	?
Falanga 1998	+	?	-	?	-	?	?
Frade 2012	+	?	-	?	?	?	?
Harding 2013	+	+	-	?	-	+	?
Kelechi 2012	+	+	-	?	+	+	?
Krishnamoorthy 2003	+	?	-	-	+	+	?
Mostow 2005	+	+	-	?	-	+	?
Omar 2004	+	?	?	+	+	+	?
Romanelli 2010	?	?	?	?	+	?	?
Romanelli 2015	+	?	-	-	+	?	?
Romanelli 2007	-	?	?	?	+	?	?
Schmutz 2008	?	?	-	-	-	+	?
Serena 2008	?	?	?	?	?	?	?
Serena 2014	+	+	-	-	+	+	?
Slezak 2004	?	?	-	?	+	+	?
Smeets 2008	?	?	-	?	?	?	?
Vin 2002	?	?	-	-	-	?	?
Vowden 2006	+	?	-	+	+	?	?
Vowden 2007	?	?	-	?	-	?	?

Legenda: ? risco incerto de viés (*unclear risk of bias*); + baixo risco de viés (*low risk of bias*); - alto risco de viés (*high risk of bias*).

FONTE: A autora (2019)



#### 4.4.1 Geração da sequência de alocação

Nove estudos descreveram o método de geração da sequência de alocação, por meio de computador, softwares, como por exemplo: *Randomizer*, ou sorteio e, portanto, baixo risco de viés (ALVAREZ, 2004; MOSTOW, 2005; OMAR, 2004; BROWN, 2014; CAVALCANTI, 2017; COLENCI, 2017; FALANGA, 1998; FRADE, 2012; KRISHNAMOORTHY, 2003).

Seis estudos descreveram a randomização por blocos, sendo 5 desses classificados como baixo risco de viés (VOWDEN, 2006; KELECHI, 2012, HARDING, 2013; SERENA, 2014; ROMANELLI, 2015) e um como risco de viés incerto, pois não forneceu detalhes (ALVAREZ, 2012).

Dez estudos não detalharam a randomização (VIN, 2002; DEMLING, 2004; SLEZAK, 2004; VOWDEN, 2007; SCHMUTZ, 2008; SMEETS, 2008; DINI, 2013; BIANCHI, 2017; ALVAREZ, 2017; ROMANELLI, 2010) e em um as informações foram insuficientes Serena (2008), portanto, classificados com risco de viés incerto. Em outro estudo, a randomização ocorreu por julgamento do profissional e, portanto, classificado como alto risco de viés (ROMANELLI, 2007).

#### 4.4.2 Ocultação da alocação

Quatro estudos, foram classificados com baixo risco de viés, o sigilo de alocação foi realizado por uma central, especificada por computador ou site (MOSTOW, 2005; KELECHI, 2012; HARDING, 2013; BROWN, 2014).

Cinco estudos utilizaram envelopes para o sigilo de alocação, desses considerou-se um estudo com baixo risco de viés, porque os envelopes foram lacrados, opacos e numerados sequencialmente (SERENA, 2014), os demais foram classificados como risco de viés incerto, pois não especificaram se os envelopes eram opacos e se foram sequencialmente numerados (ALVAREZ, 2012; BIANCHI, 2017) ou por não indicarem se os envelopes eram opacos (KRISHNAMOORTHY, 2003; VOWDEN, 2006).

Dezoito estudos foram classificados como risco de viés incerto, devido à ausência de descrição do sigilo de alocação (FALANGA, 1998, SERENA, 2008;



ALVAREZ, 2004; DEMLING, 2004; OMAR, 2004; SLEZAK, 2004; VOWDEN, 2007; ROMANELLI, 2007; SMEETS, 2008; FRADE, 2012; DINI, 2013; ROMANELLI, 2015; CAVALCANTI, 2017; ALVAREZ, 2017; ROMANELLI, 2010) e outros três estudos foram classificados como risco de viés incerto, pois as informações foram insuficientes (VIN, 2002; SCHMUTZ, 2008; COLENCI, 2017).

#### 4.4.3 Cegamento dos participantes e profissionais

Quatro estudos foram classificados como risco de viés incerto, devido à incompletude das informações para o julgamento (OMAR, 2004; ROMANELLI, 2007; SERENA, 2008; ROMANELLI, 2010). No estudo de Omar (2004), os autores afirmaram que a intervenção foi aplicada nas semanas 0; 1; 4 e 8, sem especificar o intervalo de aplicação das coberturas no grupo controle, e se elas eram diferentes, portanto, não se pode afirmar o cegamento dos participantes e equipe.

Vinte e três estudos foram classificados como alto risco de viés. Doze deles ensaios clínicos abertos, nos quais profissionais da equipe e participantes estavam cientes sobre a intervenção (VIN, 2002; KRISHNAMOORTHY, 2003; ALVAREZ, 2004; VOWDEN, 2007; SCHMUTZ, 2008; ALVAREZ, 2012; BROWN, 2014; KELECHI, 2012; HARDING, 2013; SERENA, 2014; BIANCHI, 2017; ALVAREZ, 2017). Dois estudos tratavam-se de ensaios clínicos simples-cego, investigador ciente e os participantes desconheciam quem estava recebendo determinada intervenção e, portanto, foram classificados com alto risco de viés (DINI, 2013; VOWDEN, 2006).

Um desses estudos descreveu que as coberturas, aplicadas na intervenção e no controle, apresentavam características diferentes, o que impossibilitava o cegamento (COLENCI, 2017). Em outro, o grupo controle foi em forma de agente tópico, diferente da intervenção (cobertura) (CAVALCANTI, 2017).

Em sete estudos a intervenção foi associada a uma ou duas coberturas secundárias (ex.: cobertura não-aderente, gaze) e no controle, coberturas primárias (DEMLING, 2004; SLEZAK, 2004; MOSTOW, 2005; SMEETS, 2008; FRADE, 2012; ROMANELLI, 2015) ou coberturas primárias e secundárias no controle (FALANGA, 1998), portanto, a variedade de coberturas inviabilizou o cegamento.

#### 4.4.4 Cegamento de avaliadores dos desfechos

Cinco estudos foram classificados como baixo risco de viés, nos quais os avaliadores dos desfechos (médicos, dermatologistas e especialistas em cuidados de feridas) desconheciam os tratamentos (VOWDEN, 2006; OMAR, 2004; ALVAREZ, 2012; DINI, 2013; BIANCHI, 2017).

Dezesseis estudos foram classificados com risco de viés incerto, por não descreverem detalhes do cegamento dos avaliadores (FALANGA, 1998; ALVAREZ, 2004; DEMLING, 2004; SLEZAK, 2004; MOSTOW, 2005; VOWDEN, 2007; SERENA, 2008; SMEETS, 2008; FRADE, 2012; ROMANELLI, 2007; ROMANELLI, 2010; ALVAREZ, 2017; CAVALCANTI, 2017; BROWN, 2014; HARDING, 2013; KELECHI, 2012).

Seis estudos como alto risco de viés. No estudo de Vin (2002), por exemplo, os resultados dos desfechos (cicatrização e redução da área) foram avaliados por um avaliador cego, porém, para o desfecho dor, os participantes que avaliaram não eram cegos ao tratamento. Em dois estudos os autores afirmaram que o cegamento não foi possível devido às características peculiares da intervenção (KRISHNAMOORTHY, 2003; COLENCI, 2017). Em outro, embora os autores reportarem que para reduzir o viés, enfermeiras foram capacitadas para avaliar o desfecho cicatrização, outros desfechos, como a dor, foram avaliados pelos participantes não cegos (ROMANELLI, 2015). Nos estudos de Schmutz (2008) e Serena (2014), os investigadores que avaliaram os resultados não eram cegos.

#### 4.4.5 Dados de desfechos incompletos

Doze estudos referiram realizar uma análise por intenção de tratar (FALANGA, 1998; VIN, 2002; KRISHNAMOORTHY, 2003; VOWDEN, 2006; VOWDEN, 2007; SCHMUTZ, 2008; KELECHI, 2012; DINI, 2013; HARDING, 2013; BROWN, 2014; SERENA, 2014; COLENCI, 2017)

Para Falanga (1998), embora houvesse relato de uma análise por intenção de tratar de 309 participantes, referiu que 293 deles foram tratados e que apenas 275

contemplados na análise final, não reportando os dados de outros 34 participantes. Dessa forma, foi considerado com alto risco de viés.

No estudo de Vin (2002) houve um fim precoce de acompanhamento dos participantes, no grupo intervenção, de 28% (10/36) e de 32% (12/37) no grupo controle, constituindo-se de 22 perdas. Embora os motivos fossem equilibrados nos grupos: evento adverso não relacionado ao tratamento (2); hospitalização (3); feriado (3); estagnação da úlcera (2); baixa aceitabilidade (4); retirada do consentimento (3) e evento adverso local (5), a perda representou 30% do conjunto de dados final, o que poderia ter interferido na análise, portanto, considerou-se alto risco de viés.

Para Krishnamoorthy (2003), houve seis perdas que representaram 10% do conjunto final de dados, com motivos descritos não relacionados ao tratamento, porém, todas foram contabilizadas na análise de intenção de tratar (n=53) e, portanto, baixo risco de viés.

Na análise de Vowden (2006), os 117 participantes randomizados foram reportados nas análises dos resultados e não houve relato de perdas, mantendo-se com baixo risco de viés.

No estudo de Vowden (2007), 83 participantes foram randomizados e houve 24 perdas (9/42 no grupo intervenção e 15/41 no grupo controle), as justificativas foram diversas, e sete perdas em ambos os grupos foi por eventos adversos. Embora os autores relatem que para o desfecho redução da área, para os participantes que descontinuaram o estudo prematuramente, o último valor observado, para obter consistência dos dados, as perdas representaram 28,9% do conjunto total de dados, e podem ter interferido na análise final, assim, considerou-se alto risco de viés.

Schmutz (2008) relatou uma análise por intenção de tratar. Dos 117 participantes randomizados houve 41 perdas de seguimento, (40% (24/60) no grupo intervenção e 30% (17/57) no grupo controle), o que representou 35% do conjunto de dados final. Os motivos das 41 perdas foram relatados, entre eles: piora da úlcera em 5 (8,3%) do grupo intervenção e 7 (12,3%) do grupo controle. Os eventos adversos locais totalizaram 13 (21%) e 6 (10,5%), para os grupos intervenção e controle, respectivamente, portanto, considerados como alto risco de viés.

No estudo de Kelechi (2012), de oitenta e dois participantes randomizados, houve 7 perdas de seguimento (não apresentou os motivos) e quatro foram retirados do estudo devido à infecção sistêmica, no grupo intervenção. As perdas representaram 8,5% do total do conjunto de dados, e os autores relataram que,

embora tenham ocorrido perdas, a população total (n=82) foi analisada por meio da imputação de valores omissos, portanto, atribuiu-se baixo risco de viés.

Dini (2013), randomizou 50 participantes, ocorrendo 4 perdas no grupo controle, em decorrência das violações do protocolo, sem especificação dos motivos. Representou 8% do conjunto da amostra total, ocasionou desequilíbrio do número de participantes (intervenção= 26 e controle=20). Os autores do estudo descreveram que o poder estatístico pode ter sido comprometido com as perdas e, portanto, foi classificado como alto risco de viés.

Harding (2013) randomizou 366 participantes, houve 60 perdas (10% (n=19/186) na intervenção e 23% (41/180) no controle), sem desequilíbrio entre os grupos. Essas perdas representaram 16,4% do conjunto de dados final, os motivos não foram descritos claramente. Todos os dados dos participantes randomizados foram incluídos na análise estatística final, porém, as perdas podem ter influenciado na análise, portanto, considerado alto risco de viés.

No estudo de Brown (2014), 121 participantes foram randomizados, porém, na análise, apenas 120 foram apresentados. Houve 20 participantes que saíram do estudo antes da avaliação final, porém, os motivos não estavam descritos. Além disso, não ficou claro se os dados das perdas foram analisados de forma apropriada. As perdas representaram 16,6% do conjunto total de dados e, portanto, classificado como risco incerto de viés.

No estudo de Serena (2014), randomizou-se 84 participantes, houve cinco perdas (duas na intervenção e três no controle), as quais representaram 5,92% do conjunto de dados final, mas sem desequilibrar os grupos. Os autores afirmaram que, em casos de saídas dos participantes do estudo, utilizou-se o valor da última medição da ferida, portanto, considerou-se baixo risco de viés.

No estudo de Colenci (2017), 46 participantes foram randomizados, houve seis perdas (intervenção= 1 participante com três úlceras venosas; e no controle= 5 participantes com sete úlceras venosas). Os motivos descritos foram: não comparecimento dos participantes para as avaliações em 30, 60 e 90 dias. Embora os autores relatem que todos os participantes entraram na análise de intenção de tratar, as perdas representaram 13% do conjunto total de dados, e os grupos ficaram desequilibrados, após as perdas com 24/25 no grupo experimental e 16/21 no grupo controle, portanto, classificado como alto risco de viés.

Em Alvarez (2012), os autores descreveram que devido às diversas violações de protocolo, em ambos os grupos, intervenção e controle, a análise por intenção de tratar foi inviável, uma vez que de 48 participantes randomizados houve 15 perdas (7/25 intervenções e 8/23 no controle), no final apenas 33 foram analisados. Essa perda representou 31% do conjunto de dados final e, portanto, foi atribuído a este estudo alto risco de viés.

No estudo de Alvarez (2004) randomizou-se 24 participantes, dois do grupo intervenção perderam duas ou mais consultas, porém, completaram as 12 semanas de estudo. No grupo controle houve cinco violações de protocolo; sendo visitas perdidas (3); presença de infecção (1) e dermatite de estase (1). Não foi esclarecido se utilizou a população total para a análise dos dados e nem se houve perdas. Além disso, as figuras que abordam os resultados encontravam-se ilegíveis, portanto, atribuiu-se risco incerto de viés.

Em Demling (2004), embora os autores não tenham relatado uma análise por intenção de tratar, todos os dados dos participantes randomizados foram incluídos na análise estatística final ( $n = 84$ ), portanto, supôs-se que a análise por intenção de tratar foi realizada. Não houve nenhuma evidência de perda para acompanhamento ou retirada/ abandono, assim, manteve-se como baixo risco de viés.

No estudo de Omar (2004), houve perdas, e todos os resultados dos dados dos participantes randomizados no início do estudo ( $n=18$ ) foram incluídos na análise estatística final, supôs-se que a análise por intenção de tratar foi utilizada, atribuindo-se baixo risco de viés.

Slezak (2004) não informou a análise por intenção de tratar, nem relatou perdas, porém, reportou o dado total da amostra ( $n=91$ ) na análise final, considerado como baixo risco de viés.

No estudo de Mostow (2005), os autores descreveram que os dados dos 120 participantes randomizados foram inclusos à análise, em seu grupo designado. Houve 24 perdas (na intervenção 12/62 e 12/58 no controle). Os motivos das perdas foram descritos como: piora da ferida (intervenção: 1; controle: 3); intolerância à cobertura secundária (intervenção: 1; controle: 3); hospitalização (intervenção: 5; controle: 3) e recebimento de outra terapia (intervenção: 1; controle: 2). Embora todos os participantes tenham sido analisados no grupo a que pertenciam, as perdas representaram 20% no conjunto de dados final, dessa forma, classificou-se este estudo como alto risco de viés.

No estudo de Romanelli (2007), randomizou-se 54 participantes, houve relato de 4 perdas, que representaram 7,4% do conjunto de dados final, sem ocasionar desequilíbrio entre os grupos. As razões foram: uma por problemas familiares e as outras três relatadas apenas como “perdas de seguimento”, considerou-se baixo risco de viés.

Nos estudos de Serena (2008) e Smeets (2008), o risco de viés foi incerto, pois as informações foram insuficientes.

Romanelli (2010) randomizou 50 participantes, houve 2 perdas no grupo controle devido à mudança para outra cidade, o que representou 4% do conjunto de dados final, sem ocasionar desequilíbrio entre os grupos, classificou-se com baixo risco de viés.

No estudo de Frade (2012), 21 participantes foram randomizados, o período de acompanhamento foi de 120 dias de maneira diferenciada entre os grupos. Para o grupo intervenção foi de no mínimo, 30 dias (todos os participantes); 60 dias (11 participantes) e 90 dias (5 participantes), já no grupo controle foi de 30 dias. Os autores afirmaram que os participantes do grupo controle recusaram-se a continuar no tratamento, pela alta expectativa em relação ao tratamento do grupo intervenção. Assim, não se pode afirmar que todos os participantes entraram na análise dos resultados finais e, portanto, julgou-se como risco incerto de viés.

Na análise de Romanelli (2015), não houve relato de perdas e os dados dos 40 participantes randomizados foram reportados nos resultados, portanto, considerado como baixo risco de viés.

No estudo de Alvarez (2017), embora uma análise de intenção de tratar não tenha sido descrita, todos os participantes randomizados (n=16) foram incluídos na análise final, considerado baixo risco de viés.

Bianchi (2017) randomizou 128 participantes, desses, 19 foram excluídos da análise final (12/52 no grupo intervenção e 7/57 no grupo controle), 7 deles por motivos descritos como eventos adversos graves, não relacionados ao estudo, impossibilitando a coleta de dados. As perdas representaram 14,8% do conjunto de dados final, ocorrendo um desequilíbrio entre os grupos, considerado como alto risco de viés.

No estudo de Cavalcanti (2017), embora uma análise de intenção de tratar não fora informada, os dados de todos os participantes foram apresentados nos

resultados (n=25) e não houve relato de perdas, portanto, classificado como baixo risco de viés.

#### 4.4.6 Relato de desfecho seletivo

Onze estudos foram classificados como risco incerto de viés, em decorrência de informações insuficientes (FALANGA,1998; DEMLING, 2004; VIN, 2002; ROMANELLI, 2007; SERENA, 2008; SMEETS, 2008; VOWDEN; VOWDEN, 2007; ROMANELLI 2010; FRADE, 2012; ROMANELLI, 2015).

Quatorze estudos reportaram a todos os desfechos propostos, e foram classificados como baixo risco de viés (KRISHNAMOORTHY, 2003; OMAR, 2004; SLEZAK., 2004; MOSTOW, 2005; SCHMUTZ, 2008; ALVAREZ 2012; KELECHI, 2012; HARDING, 2013; BROWN, 2014; SERENA, 2014; ALVAREZ, 2004; BIANCHI, 2017; CAVALCANTI, 2017; COLENCI, 2017). Desses estudos, seis apresentaram o protocolo registrado do ensaio clínico randomizado (KELECHI, 2012; BROWN, 2014; SERENA, 2014; ALVAREZ, 2017; BIANCHI, 2017; COLENCI 2017).

Dois estudos foram considerados como alto risco de viés, um de Alvarez (2004), o qual descreveu que avaliaria a cicatrização e outro de Dini (2013) que avaliaria a infecção, porém, não reportaram os dados nos resultados.

#### 4.4.7 Outras fontes de viés

Quinze estudos relataram aprovação pelo comitê de ética (OMAR, 2004; SLEZAK, 2004; MOSTOW 2005; VOWDEN, 2006; VOWDEN, 2007; ROMANELLI, 2007; SCHMUTZ, 2008; ROMANELLI, 2010; FRADE, 2012; HARDING, 2013; BROWN, 2014; ROMANELLI, 2015; ALVAREZ, 2017 ;CAVALCANTI, 2017; COLENCI, 2017). Um estudo relatou que o projeto foi avaliado pelo comitê institucional, Alvarez (2012), e em outro não ficou claro se foi um comitê de ética (BIANCHI, 2017). Dini (2013) relatou que não houve aprovação pelo comitê de ética,



porque os produtos utilizados no estudo já haviam sido aplicados pela instituição no tratamento de úlceras venosas.

Nove estudos apresentaram características clínicas e demográficas semelhantes nos grupos intervenção e controle (FALANGA, 1998; OMAR, 2004; MOSTOW, 2005; SCHMUTZ, 2008; HARDING, 2013; BROWN, 2014; SERENA, 2014; ROMANELLI, 2015; ALVAREZ, 2017). Dois estudos apresentaram informações insuficientes sobre as características dos participantes (SERENA, 2008; SMEETS, 2008).

Nos estudos de Vin (2002) e Romanelli (2010), os participantes do grupo controle apresentaram úlceras com tamanho ligeiramente maior comparado ao tamanho das úlceras do grupo intervenção.

Em seis estudos (ALVAREZ, 2004; VOWDEN, 2006; ROMANELLI, 2007; DINI, 2013; CAVALCANTI, 2017; COLENCI, 2017), as úlceras do grupo intervenção apresentaram tamanho maior se comparado ao controle. O estudo de Cavalcanti (2017) não reportou a respeito do tempo de duração da úlcera dos participantes.

No estudo de Slezak (2004), a área inicial da úlcera no grupo intervenção (um dos dois braços) foi quatro vezes menor que o outro grupo da intervenção. Alvarez (2012) afirmou que as úlceras foram maiores no grupo intervenção, e o desvio padrão foi alto em ambos os grupos, o que indica que houve uma variação considerável entre os tamanhos das úlceras. As úlceras do grupo intervenção apresentaram maior tempo de duração comparado ao controle em cinco estudos (ALVAREZ, 2004; DEMLING, 2004; VOWDEN, 2007; FRADE, 2012; COLENCI, 2017).

Salienta-se que Demling (2004) não reportou acerca do tamanho da úlcera. No estudo de Frade (2012), houve maior percentual do sexo feminino, no grupo intervenção.

Em dois estudos (KRISHNAMOORTHY, 2003; BIANCHI, 2017), as úlceras do grupo controle foram de maior tamanho e com maior tempo de duração que as úlceras do grupo intervenção, embora os autores afirmassem que os participantes dos grupos apresentavam semelhanças nas características clínicas.

Dezenove estudos obtiveram financiamento para a condução do ensaio clínico (FALANGA, 1998; VIN, 2002; KRISHNAMOORTHY, 2003; ALVAREZ, 2004; VOWDEN, 2006; VOWDEN, 2007; SMEETS, 2008; ROMANELLI, 2010; ALVAREZ, 2012; FRADE, 2012; KELECHI, 2012; DINI, 2013; HARDING, 2013; BROWN, 2014; SERENA, 2014; ROMANELLI, 2015; BIANCHI, 2017; CAVALCATI, 2017; COLENCI,

2017), desses, Bianchi (2017) declarou não ter conflitos de interesse e Alvarez (2004) referiu que os patrocinadores não tiveram participação na condução do estudo.

Dos dezenove estudos financiados, 14 foram das empresas fabricantes dos produtos utilizados (FALANGA, 1998; VIN, 2002; KRISHNAMOORTHY, 2003; VOWDEN, 2006; VOWDEN, 2007; SERENA, 2014; ROMANELLI, 2010; ROMANELLI, 2015; ALVAREZ, 2012; KELECHI, 2012; DINI, 2013; BROWN, 2014; HARDING, 2013; BIANCHI, 2017); dois por bolsas de pesquisa (SMEETS, 2008; CAVALCANTI, 2017) e três pelo patrocinador do produto e bolsa de pesquisa (ALVAREZ, 2004; FRADE, 2012; COLENCI, 2017).

Ainda, em um estudo (SCHMUTZ, 2008), não ficou claro se a análise estatística foi conduzida por uma empresa. Independente do "patrocinador", um autor da empresa (fabricante da intervenção 1) fazia parte da pesquisa. Em outro (ROMANELLI, 2007) os autores declararam ter recebido assistência editorial em parte (apoio financeiro irrestrito da *Healthpoint, Ltd*) para o desenvolvimento do manuscrito.

Quatro estudos não referiram financiamento (DEMLING, 2004; OMAR, 2004; SLEZAK, 2004; MOSTOW, 2005) e um apresentou informações insuficientes para o julgamento (SERENA, 2008).

Com base nas descrições: comitê de ética, características clínicas e sociodemográficas e financiamento, não se pode afirmar com exatidão se houve ou não um risco de viés, pois as informações foram insuficientes, ou por exemplo, no caso do financiamento, não houve elementos para afirmar seu viés, portanto, todos os estudos foram classificados como risco de viés incerto.

#### 4.5 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Esta revisão incluiu vinte e sete estudos (FALANGA, 1998; VIN, 2002; KRISHNAMOORTHY, 2003; ALVAREZ, 2004; DEMLING, 2004; OMAR, 2004; SLEZAK, 2004; MOSTOW, 2005; VOWDEN, 2006; ROMANELLI, 2007; VOWDEN, 2007; SERENA, 2008; SMEETS, 2008; ALVAREZ, 2012; FRADE, 2012; KELECHI, 2012; DINI, 2013; HARDING, 2013; BROWN, 2014; SERENA, 2014; ROMANELLI, 2015; BIANCHI, 2017; CAVALCANTI, 2017; COLENCI, 2007; ALVAREZ, 2017;

SCHMUTZ, 2008; ROMANELLI, 2007; ROMANELLI 2010) com 2.374 participantes (QUADRO 11). Um estudo<sup>12</sup> foi relatado como pôster de congresso (SERENA, 2008).

Dois estudos (KRISHNAMOORTHY, 2003; KELECHI, 2012) apresentaram três braços de intervenção. Slezak (2004) e Serena (2014) tiveram dois braços e os demais estudos apresentaram um braço na intervenção.

Um estudo relatou *crossover* (MOSTOW, 2015). Em outro<sup>13</sup>, os participantes do grupo controle poderiam ser alocados para o grupo intervenção, caso a cicatrização não ocorresse em 12 semanas, por mais 12 semanas adicionais (BROWN, 2014), desta forma, para ambos os estudos utilizou-se como “*time point*” para avaliação nesta revisão sistemática, o seguimento de 12 semanas. Um estudo em andamento apresentou resultados parciais (ALVAREZ, 2017).

Nos vinte e sete estudos os participantes foram randomizados, um estudo (COLENCI, 2017), entretanto, considerou como unidade de análise as úlceras tratadas em cada grupo, para os desfechos cicatrização e redução da área.

---

<sup>12</sup>Os autores contatados para obter informações referente ao estudo, porém não disponibilizaram os dados.

<sup>13</sup>Embora o estudo não tenha sido descrito como *crossover*, após a leitura pelos revisores foi considerado *crossover*.



QUADRO 11 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUANTO À IDENTIFICAÇÃO, PAÍS, INTERVENÇÃO/CONTROLE, IDADE, SEXO, TEMPO DE SEGUIMENTO, ÁREA E TEMPO DE DURAÇÃO DA ÚLCERA

(continuação)

Autor*/ano/País <sup>†</sup>	Intervenção	Controle	Idade <sup>‡</sup>		Sexo Feminino <sup>¶</sup>		Tempo Seguimento	Área da úlcera cm <sup>2‡</sup>		Duração da úlcera <sup>†*</sup>	
			INT <sup>§</sup>	CONT <sup>  </sup>	INT	CONT		INT	CONT	INT	CONT
DEMLING, 2004 EUA e CA	Colágeno Suíno (OASIS®)	Cobertura não aderente <sup>§</sup>	62(17)	65 (16)	25 (56)	22 (56)	12 s	NI	NI	1-3m (36%) 4-6 m (16%) 7-12 m (7%) > 1a (36%) NI(7%)	1-3m (28%) 4-6m (15%) 7-12m (8%) > 1a (38%) NI(10%)
OMAR, 2004 NI	Colágeno humano camada dérmica (Dermagraft®)	Cobertura não aderente (Dermanet®)	58 NI	62 NI	4 NI	3 NI	12 s	9,5 (4,2)	12,3 (7,6)	118,8 s NI (12–192)	120 s NI (24–288) <sup>  </sup>
SLEZAK, 2004 PL	Membrana de biocelulose bacteriana (Bioprocess®)	Hidrocolóide	I-51,8 (50-53) III- 55,2 (52-60)	II-53,1 (51-56)	I- 16 NI III- 20 NI	II-17NI	126 d	I- 22,5 (18,6-26,12) III- 5,31 (4,68-5,98)	II- 21,23 (16,8–26,83)	I-21 m (8-36) III- 6/12 m (4-14)	II- 23m (9-48)
MOSTOW, 2005 EUA, UK e CA	Colágeno suíno (OASIS®)	Cobertura não aderente (Allevyn®)	63(2)	65 (2)	53(33)	64(37)	12 s	10,2(1,51)	12,1(1,98)	1-3m (37%) 4-6m (19%) 7-12m (8%) > 1 ano (34%) NI (2%)	1-3m (31%) 4-6m (12%) 7-12m (12%) > 1 ano (40%) NI (5%)

QUADRO 11 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUANTO À IDENTIFICAÇÃO, PAÍS, INTERVENÇÃO/CONTROLE, IDADE, SEXO, TEMPO DE SEGUIMENTO, ÁREA E TEMPO DE DURAÇÃO DA ÚLCERA

(continuação)

Autor*/ano/País <sup>†</sup>	Intervenção	Controle	Idade <sup>‡</sup>		Sexo Feminino <sup>¶</sup>		Tempo Seguimento <sup>**</sup>	Área da úlcera cm <sup>2‡</sup>		Duração da úlcera <sup>††</sup>	
			INT <sup>§</sup>	CONT <sup>  </sup>	INT	CONT		INT	CONT	INT	CONT
VOWDEN, 2006 EUA	Proteína suína (xelma <sup>™</sup> )	Alginato de propilenoglicol 7%	72,0 (10,3)	70,9 (12,0)	42 (67,7)	39 (63,9)	12	10,97	9,87	32,4m (54,2)	41,9m (57,4)
VOWDEN, 2007 NI	Proteína suína (xelma <sup>™</sup> )	Alginato de propilenoglicol 7%	68,5 (13,7)	72,7 (12,9)	25 (59)	26 (63)	3	17(9,1)	18 (9,0)	55,3m (62,7)	32,4m (27,8)
SERENA, 2008 NI	Colágeno bovino bicamada (OrCel®)	Cobertura de espuma	NI	NI	NI	NI	12	NI	NI	NI	NI
SMEETS, 2008 GM	Colágeno bovino+celulose (Promogran®)	Hidrocolóide	68 (9)	66 (10)	> sexo feminino	> sexo feminino	12	NI	NI	de 30d a 3m	de 30d a 3m
ALVAREZ, 2012 EUA	Membrana de biocelulose bacteriana (Suprasorb® X)	Cobertura não aderente (Adaptic <sup>™</sup> )	69,0 (8,3)	63,0 (10,3)	12 NI	11 NI	12	743,9 (103,8)mm <sup>2</sup>	629,0 (106,9)mm <sup>2</sup>	10,9m (2,2)	8,9m (1,2)

QUADRO 11 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUANTO À IDENTIFICAÇÃO, PAÍS, INTERVENÇÃO/CONTROLE, IDADE, SEXO, TEMPO DE SEGUIMENTO, ÁREA E TEMPO DE DURAÇÃO DA ÚLCERA

(continuação)

Autor*/ano/País <sup>†</sup>	Intervenção	Controle	Idade <sup>‡</sup>		Sexo Feminino <sup>¶</sup>		Tempo Seguimento	Área da úlcera cm <sup>2</sup> <sup>‡‡</sup>		Duração da úlcera <sup>††</sup>	
			INT <sup>§</sup>	CONT <sup>  </sup>	INT	CONT		INT	CONT	INT	CONT
FRADE, 2012 BR	Biomembrana vegetal (Biocure®)	Desbridante enzimático (Fibrase®)	64,5	70	9 (64,3)	7 (100)	120 d	NI	NI	102,6m	116m
			Quartil:	Quartil:				NI	NI	Quartil:	NI
			1º - 57	1º -51,4						1º - 8	Quartil: 1º - 24
			2º- 70,8	2º-72						2º -105	2º -204
KELECHI, 2012 EUA	Nanofibra (pGlcNac) (Tallymed®)	Cobertura não aderente (Mepilex®)	I- 59 (13,5)	63,0 (15,3)	I- 15 (75)	10 (50)	20 s	I- 12,1(11,3)	12,8 (12,0)	I- 3,4 m (1,5)	2,7m (1,6)
			II-63,2 (14,8)		II- 9(40,9)			II-9,8 (7,3)		II-3,6 m (1,8)	
			III- 60,8(12,2)		III-7 (35)			III- 10,5(10,3)		III-2,7 m (2,1)	
DINI, 2013 NI	Membrana de biocelulose bacteriana (Suprasorb® X)	Cobertura não aderente (Suprasorb® P)	71,04 (14,5)	69,17 (14,6)	20 NI	13NI	12	86,2 (96,5)mm <sup>2</sup>	46,6 (28,3) mm <sup>2</sup>	2,1a (1,6)	2,4 a (1,4)



QUADRO 11 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUANTO À IDENTIFICAÇÃO, PAÍS, INTERVENÇÃO/CONTROLE, IDADE, SEXO, TEMPO DE SEGUIMENTO, ÁREA E TEMPO DE DURAÇÃO DA ÚLCERA

(continuação)

Autor*/ano/País <sup>†</sup>	Intervenção	Controle	Idade <sup>‡</sup>		Sexo Feminino <sup>¶</sup>		Tempo Seguimento <sup>**</sup>	Área da úlcera cm <sup>2</sup> ‡		Duração da úlcera <sup>††</sup>	
			INT <sup>§</sup>	CONT <sup>  </sup>	INT	CONT		INT	CONT	INT	CONT
HARDING, 2013 UK, EUA e CA	Colágeno humano camada dérmica (Dermagraft®)	Cobertura não aderente (Dermanet®)	67,9 (13,8)	69,1 (12,4)	100 (53,8)	97(53,9)	24	7,4 (2,4-28,2)	7,2 (2,3-26, 6)	49,7s (8,9-262,1)	45,3s (9,9-470,4)
BROWN, 2014 EUA; GM	Fibra de gel de sílica	Cobertura não aderente (Mepilex®)	65,5 (13,3)	70,1 (13,8)	32 (53,3)	30 (50)	12	13,7 (8,2)	13,4(9,0)	18,9m(16,0)	18,1m(15,3)
SERENA, 2014 EUA	Colágeno humano camada epidérmica (EpiFix®)	Cobertura não aderente	59,0 (17,75)	62,6 (13,53)	NI (41,5)	NI (51,6)	4	6,0 (4,33)	6,3 (5,27)	13,8m(20,83)	13,0m(16,40)
ROMANELLI, 2015 IT	Colágeno bovino (ProHeal®)	Cobertura de alginato de cálcio (Curasorb®)	68 (5)	65 (2)	13 NI	15NI	12	26(4)	24(5)	24m(6)	20m(4)
ALVAREZ, 2017 EUA	Ácido hialurônico (Hialomatrix®)	Cobertura não aderente (Mepilex®)	60 NI	58 NI	NI (55,4)	NI (63,2)	16	489 mm <sup>2</sup> NI	535 mm <sup>2</sup> NI	NI	NI
BIANCHI, 2017 EUA	Colágeno humano camada epidérmica (EpiFix®)	Cobertura não aderente (ADAPTIC TOUCH™)	61,5 (14,9)	60,0 (10,6)	19 (37)	18 (32)	16	7,6 (6,1)	8,3 (6,7)	41,9s(60,0)	58,9s(72,6)

QUADRO 11 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUANTO À IDENTIFICAÇÃO, PAÍS, INTERVENÇÃO/CONTROLE, IDADE, SEXO, TEMPO DE SEGUIMENTO, ÁREA E TEMPO DE DURAÇÃO DA ÚLCERA (conclusão)

Autor*/ano/País <sup>†</sup>	Intervenção	Controle	Idade <sup>‡</sup>		Sexo Feminino <sup>¶</sup>		Tempo Seguimento <sup>**</sup>	Área da úlcera cm <sup>2</sup> <sup>‡</sup>		Duração da úlcera <sup>†*</sup>	
			INT <sup>§</sup>	CONT <sup>  </sup>	INT	CONT		INT	CONT	INT	CONT
CAVALCANTI, 2017 BR	Membrana de biocelulose bacteriana <sup>§</sup>	Ácidos graxos <sup>§</sup>	61 (14)	60 (17)	NI (50)	NI(45,5)	120 d	54 (57,0)	50 (59,0)	NI	NI
COLENCI, 2017 BR	Membrana de biocelulose bacteriana (Nanoskin®)	Desbridante enzimático (Kollagenase®)	66,0 (12,0)	67,5 (10,3)	19 (76)	9 (42,9)	90 d	9,7(12,5)	8,5 (15,8)	36m (4/60)	12m (4/72)
ROMANELLI, 2007 IT	Colágeno suíno (OASIS®)	Hyaloskin®	64 (13)	62 (8)	13 NI	15 NI	16	6,3 NI	5,6 NI	8,3s NI	7,2s NI
ROMANELLI, 2010 IT	Colágeno suíno (OASIS®)	Cobertura não aderente	adultos	adultos	12 NI	14NI	8	23,5NI	25,2NI	7,2s NI	6,9s NI
SCHMUTZ, 2008 FR e UK	Colágeno bovino+celulose (Promogran®)	Cobertura não aderente (UrgoStart®)	71,5 (13,1)	71 (13,9)	33 NI	36 NI	12	11,4 (10,1)	10,4 (8,4)	10,4m(7,1)	12,1m(7,7)

FONTE: A autora (2019)

LEGENDA: \* Os estudos serão identificados pelo primeiro autor e ano.

<sup>†</sup> FR: França. UK: Reino Unido. CA: Canadá. EUA: Estados Unidos da América. PL: Polônia. EU: Europa. GM: Alemanha. BR: Brasil. IT: Itália.

<sup>‡</sup> Média e desvio padrão.

<sup>§</sup> Grupo intervenção.

<sup>||</sup> Grupo controle.

<sup>¶</sup> Frequência/%.

<sup>\*\*</sup> dia(d), semana (s) meses(m) e anos (a).

#### 4.5.1 Tipo de estudo e ano de publicação

O ano de publicação dos 27 estudos variou de 1998 a 2017 (QUADRO 11). Dezesesseis foram multicêntricos (FALANGA, 1998; VIN, 2002; KRISHNAMOORTHY, 2003; DEMLING, 2004; MOSTOW, 2005; VOWDEN, 2006 VOWDEN, 2007; SCHMUTZ, 2008; ALVAREZ, 2012; FRADE, 2012; KELECHI, 2012; HARDING, 2013; BROWN, 2014; SERENA, 2014; BIANCHI, 2017; CAVALCANTI, 2017). Nove foram unicêntricos (ALVAREZ, 2014; OMAR, 2004 SLEZAK, 2004; SMEETS, 2008; ROMANELLI, 2010, ROMANELLI, 2015; COLENCI, 2017; ROMANELLI, 2007; ALVAREZ, 2017) e em dois estudos as informações foram insuficientes para determinar se multicêntricos ou não (DINI, 2013; SERENA, 2008).

#### 4.5.2 País e local do estudo

Conforme apontado no QUADRO 11, seis estudos não relataram em qual país foi desenvolvido o ensaio clínico (FALANGA, 1998; ALVAREZ, 2004; OMAR, 2004; VOWDEN, 2007, SERENA, 2008, DINI, 2013). Quatro estudos foram conduzidos nos Estados Unidos da América (EUA) (KELECHI, 2012; SERENA, 2014; BIANCHI, 2017; ALVAREZ, 2017). Destaca-se que o estudo de Serena (2014) foi desenvolvido em seis estados (Pensilvânia, Massachusetts, Flórida, Oklahoma, Indiana e Texas).

Três estudos foram desenvolvidos no Brasil (FRADE, 2012; CAVALACANTI, 2017; COLENCI, 2017), três na Itália (ROMANELLI, 2007; ROMANELLI, 2010, ROMANELLI, 2015), um estudo na Alemanha (SMEETS, 2008), um na França (VIN, 2002) e um na Polônia (SLEZAK, 2004).

Alguns estudos envolveram dois ou mais países, como: EUA, Reino Unido e Canadá (MOSTOW, 2005; HARDING, 2013); Reino Unido e Canadá (KRISHNAMOORTHY, 2003); Reino Unido e França (SCHMUTZ, 2008); EUA e Canadá (DEMLING, 2004); EUA (ALVAREZ, 2012); EUA e Alemanha (BROWN, 2014) e um estudo foi conduzido em sete países da Europa (Reino Unido, Alemanha, Itália, Noruega, Suécia, Países Baixos e Polônia) (VOWDEN, 2006).

Quanto ao ambiente de cuidado em que os estudos foram desenvolvidos (QUADRO 11), três não informaram (VOWDEN, 2007; SERENA, 2008; SMEETS, 2008), onze foram em ambulatórios (FALANGA, 1998; KRISHNAMOORTHY, 2003; OMAR, 2004; SLEZAK, 2004; MOSTOW et al., 2005; ROMANELLI, 2007; ROMANELLI, 2010; ALVAREZ, 2012; DINI, 2013; ROMANELLI, 2015; COLENCI, 2017).

Quatro estudos foram em hospitais e clínicas (VIN, 2002; HARDING, 2013; BROWN, 2014; CAVALCANTI, 2017), um em hospital e consultórios (BIANCHI, 2017), um em hospitais e ambulatórios (SCHMUTZ, 2008) e outro em hospital e Unidade Básica de Saúde (FRADE, 2012). Três estudos em centros de tratamentos de feridas (KELECHI, 2012; SERENA, 2014; ALVAREZ, 2017), um em ambulatório ou domicílio (ALVAREZ, 2004). Dois estudos relataram ter conduzido a pesquisa em instituições ou centros, sem detalhar o local (DEMLING, 2004; VOWDEN, 2006).

#### 4.5.3 Tempo de seguimento dos estudos

Os estudos apresentaram variação no tempo de duração do tratamento ativo e do acompanhamento das úlceras (QUADRO 11). Quatorze estudos realizaram o seguimento das úlceras durante 12 semanas (VIN, 2002; KRISHNAMOORTHY, 2003; ALVAREZ, 2004; DEMLING, 2004; OMAR, 2014; MOSTOW, 2005; VOWDEN, 2006; SCHMUTZ, 2008; SERENA, 2008; SMEETS, 2008; ALVAREZ, 2012; DINI, 2013; BROWN, 2014; ROMANELLI, 2015). Um em 24 semanas (HARDING, 2013) e três em 16 semanas (ROMANELLI, 2007; ALVAREZ, 2017; BIANCHI, 2017).

Um estudo apresentou tempo de seguimento de 4 semanas (SERENA, 2014), outro com 3 semanas (VOWDEN et al., 2007), um com 8 semanas (ROMANELLI, 2010), outro com 20 semanas (KELECHI, 2012), seguido de 120 dias (CAVALCANTI, 2017). Em um estudo os autores planejaram observar todos os participantes até a cicatrização completa das úlceras venosas e, portanto, com seguimento de 126 dias (SLEZAK, 2004).

Nos demais estudos, o período de tratamento e acompanhamento variou, como 8 semanas de tratamento e 24 de acompanhamento (FALANGA, 1998), 90 dias de tratamento com avaliações aos 30, 60 e 90 dias (COLENCI, 2017). Em outro

estudo, o período de tratamento foi de 120 dias, com avaliações aos 30, 60 e 90 dias (FRADE, 2012).

#### 4.5.4 Tamanho amostral

Quatorze estudos afirmaram ter realizado cálculo do tamanho amostral (OMAR, 2004; MOSTOW, 2005; VOWDEN, 2006; VOWDEN, 2007; ALVAREZ, 2012; DINI, 2013; HARDING, 2013; BROWN, 2014; SERENA, 2014; BIANCHI, 2017; CAVALCANTI, 2017; COLENCI, 2017; ALVAREZ, 2017; SCHMUTZ, 2008).

Dos quatorze estudos que fizeram o cálculo amostral, dois calcularam o tamanho da amostra para alcançar significância estatística, porém, em decorrência de um dos estudos ter sido realizado em um único ambiente de cuidado (OMAR, 2014), e de atrasos no recrutamento dos participantes, a população foi limitada a uma amostra inferior ao calculado previamente (OMAR, 2004; MOSTOW, 2005).

Um estudo, descreveu que o cálculo do tamanho amostral foi determinado pela obtenção de 35 úlceras venosas em cada grupo (intervenção e controle) (COLENCI, 2017). Outro estudo em andamento, a partir dos resultados preliminares referentes ao desfecho cicatrização, calculou o tamanho amostral (ALVAREZ, 2017).

Um estudo descreveu que a determinação da amostragem ocorreu de forma empírica (VIN, 2002) e outro que o tamanho da amostra deu-se por viabilidade (KRISHNAMOORTHY, 2003).

Um estudo descreveu que objetivou obter estimativas de variâncias e diferenças dos grupos, para determinar o tamanho do efeito e definir o poder estatístico de estudos futuros (KELECHI, 2012).

#### 4.5.4 Características da população incluída

Vinte e quatro estudos incluíram úlceras venosas (FALANGA, 1998; VIN, 2002; KRISHNAMOORTHY, 2003; ALVAREZ, 2004; DEMLING, 2004; OMAR, 2004; SLEZAK, 2004; MOSTOW, 2005; VOWDEN, 2006; VOWDEN, 2007; SERENA, 2008;

SMEETS, 2008; ALVAREZ, 2012; FRADE, 2012; KELECHI, 2012; DINI, 2013; HARDING, 2013; BROWN, 2014; SERENA, 2014; ROMANELLI, 2015; ALVAREZ, 2017; BIANCHI, 2017; CAVALCANTI, 2017; COLENCI, 2017). Um estudo incluiu úlceras mistas (ROMANELLI, 2007).

Um estudo (SCHMUTZ, 2008) incluiu participantes com úlceras de outras etiologias, além das venosas, sendo: venosas (intervenção: 32 (56,1%); controle: 32 (53,3%); pós-flebite (intervenção: 8 (14,0%); controle: 12 (20,0%); e com participação arterial (intervenção: 17(29,8%); controle: 16 (26,7%). Outro estudo incluiu úlceras venosas (n=27) e mistas (n= 23), não especificando o percentual no grupo intervenção e controle (ROMANELLI, 2010).

Dezessete estudos não informaram o total de úlceras em cada participante nos grupos intervenção e controle (FALANGA, 1998; DEMLING, 2004; OMAR, 2004; SLEZAK, 2004; MOSTOW, 2005; ROMANELLI, 2007; VOWDEN, 2006; SERENA, 2008; SMEETS, 2008; ROMANELLI, 2010; FRADE, 2012; KELECHI, 2012; BROWN, 2014; ROMANELLI, 2015; ALVAREZ, 2017; BIANCHI, 2017; CAVALCANTI, 2017). Um estudo descreveu a quantidade de úlceras por grupo, 37 na intervenção e 36 no controle (COLENCI, 2017). Outro estudo apresentou o número de úlceras e porcentagem do total de participantes (n= 46), sendo: 1 UV – 81,1% (30) / 2 UV – 8,1% (3) / 3-5 UV– 10,8% (4) e 1 UV – 61,1% (22) / 2 UV – 19,4% (7) / 3-5 UV – 19,4% (7) para os grupos intervenção e controle, respectivamente (VIN, 2002).

Os critérios de inclusão (ex.: assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido) e de exclusão (ex.: doenças crônicas, uso de medicamentos, tratamentos diversos, hipersensibilidade aos produtos, entre outros) dos participantes de cada estudo foram descritos em 20 estudos (FALANGA, 1998; VIN, 2002; KRISHNAMOORTHY, 2003; ALVAREZ, 2004; DEMLING, 2004; MOSTOW, 2005; VOWDEN, 2006; ROMANELLI, 2007; VOWDEN, 2007; SCHMUTZ, 2008; ALVAREZ, 2012; FRADE, 2012; KELECHI, 2012; DINI, 2013; HARDING, 2013; BROWN, 2014; SERENA, 2014; ROMANELLI, 2015; COLENCI, 2017, ALVAREZ, 2017).(APÊNDICE 5).

Dois estudos não informaram os critérios de exclusão (OMAR, 2004; SMEETS, 2008), um estudo não informou os critérios de inclusão e exclusão (SERENA, 2008) e quatro apresentaram poucas informações (SLEZAK, 2004; ROMANELLI, 2010; BIANCHI, 2017; CAVALCANTI, 2017).

Quanto aos critérios de inclusão e exclusão das características clínicas das úlceras (QUADRO 12), em vinte estudos as úlceras não se apresentavam infectadas no início do acompanhamento (FALANGA, 1998; VIN, 2002; KRISHNAMOORTHY, 2003; ALVAREZ, 2004; DEMLING, 2004; MOSTOW, 2005; VOWDEN, 2006; ROMANELLI, 2007; VOWDEN, 2007; SCHMUTZ, 2008; ROMANELLI, 2010; ALVAREZ, 2012; DINI, 2013; HARDING, 2013; BROWN, 2014; SERENA, 2014; ROMANELLI, 2015; BIANCHI, 2017; COLENCI, 2017; ALVAREZ, 2017). Um estudo incluiu úlceras infectadas ou não infectadas (CAVALCANTI, 2017). Seis estudos não descreveram a presença ou não de infecção nas úlceras estudadas (OMAR, 2004; SLEZAK, 2004; SERENA, 2008; SMEETS, 2008; FRADE, 2012; KELECHI, 2012).



QUADRO 12 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DAS ÚLCERAS VASCULOGÊNICAS EM CADA ESTUDO

(continua)

Estudo	Critérios de inclusão			Características do leito das úlceras		
	Presença de úlceras infectadas	Cronicidade das úlceras nos estudos		Inclusão	Exclusão	
		Tempo de duração	Tamanho			
Falanga (1998)	Não infectadas	*NI	*NI	*NI	presença de tecido necrótico e desvitalizado	
Vin (2002)	Não infectadas	>30 dias	≥2cm e ≤10cm	*NI	*NI	
Krishnamoorth (2003)	Não infectadas	de 2 meses e < 60 meses	3 a 25 cm <sup>2</sup>	*NI	exposição de tendão ou osso	
Alvarez (2004)	Não infectadas	≥ 2 meses	*NI	mais de 50% com tecido amarelo ou com necessidade de desbridamento	*NI	
Demling (2004)	Não infectadas	> 1 mês	1-64cm <sup>2</sup>	Tecido de granulação	presença de tecido necrótico e desvitalizado	
Omar (2004)	*NI	*NI	3-25 cm <sup>2</sup>	*NI	exposição de tendão ou osso	
Slezak (2004)	*NI	*NI	*NI	*NI	*NI	
Mostow (2005)	Não infectadas	> 1ano	1-64 cm <sup>2</sup>	sem exposição de tendão ou osso	presença de tecido necrótico e desvitalizado	
Vowden (2006)	Não infectadas	≥ 6 meses	5- 25 cm <sup>2</sup>	*NI	exsudação excessiva	
Vowden (2007)	Não infectadas	> 6 meses	10-30 cm <sup>2</sup>	*NI	exsudação excessiva	
Serena (2008)	*NI	*NI	*NI	*NI	*NI	
Smeets (2008)	*NI	*NI	*NI	*NI	*NI	
Alvarez (2012)	Não infectadas	≥ 2 meses	*NI	mais de 50% com tecido amarelo ou com necessidade de desbridamento	*NI	
Frade (2012)	*NI	≥ 2 meses	*NI	*NI	*NI	

QUADRO 12 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DAS ÚLCERAS VASCULOGENICAS EM CADA ESTUDO

(conclusão)

Estudo	Critérios de inclusão			Características do leito das úlceras	
	Presença de úlceras infectadas	Cronicidade das úlceras nos estudos		Inclusão	Exclusão
Kelechi (2012)	*NI	< 6 meses	Tamanho	90% com tecido de granulação	presença de tecido necrótico e desvitalizado sem exposição de tendão ou osso
Dini (2013)	Não infectadas	< 2 meses a 6 meses	Até 100 cm <sup>2</sup>	*NI	*NI
Harding (2013)	Não infectadas	2 meses a 5 anos	3-25 cm <sup>2</sup>	Tecido de granulação mínimo de esfacelos aderente tecido de granulação	presença de tecido necrótico e desvitalizado exposição de músculo, tendão e osso
Brown (2014)	Não infectadas	3 meses a 5 anos	5-40 cm <sup>2</sup>	tecido de granulação	exposição de músculo, tendão e osso
Serena (2014)	Não infectadas	≤ 1 mês	2- 20cm <sup>2</sup>	mínimo de esfacelos aderente tecido de granulação	exposição de músculo, tendão e osso
Romanelli (2015)	Não infectadas	*NI	*NI	*NI	*NI
Alvarez (2017)	Não infectadas	≥ 2 meses	*NI	*NI	*NI
Bianchi (2017)	Não infectadas	≤ 30 dias	*NI	*NI	exposição de músculo, tendão e osso
Cavalcanti (2017)	Infectadas ou não cultura de swab positiva	*NI	*NI	*NI	*NI
Colenci, (2017)	Não infectadas	mínimo 6 meses	até 20cm	*NI	presença de tecido necrótico e desvitalizado
Romanelli (2007)	Não infectadas	> 6 semanas	2,5 -10 cm <sup>2</sup>	50% de tecido de granulação	presença de tecido necrótico e desvitalizado
Romanelli (2010)	Não infectadas	> 6 meses	> 2,5 cm <sup>2</sup>	50% de tecido de granulação	presença de tecido necrótico e desvitalizado
Schmutz (2008)	Não infectadas	3-24 meses	5-25cm <sup>2</sup>	*NI	presença de tecido necrótico e desvitalizado

FONTE: O autor (2018) \*NI: não informado.

Quinze estudos incluíram participantes de acordo com a cronicidade das úlceras vasculogênicas, conforme o tempo de duração e o tamanho (VIN, 2002; KRISHNAMOORTHY, 2003; DEMLING, 2004; MOSTOW, 2005; VOWDEN, 2006; VOWDEN, 2007; SCHMUTZ, 2008; ROMANELLI, 2010; KELECHI, 2012; DINI, 2013; HARDING, 2013; BROWN, 2014; SERENA, 2014; COLENCI, 2017; ROMANELLI, 2007). Cinco estudos incluíram participantes conforme o tempo de duração da úlcera (ALVAREZ, 2004; ALVAREZ, 2012; FRADE, 2012; ALVAREZ, 2017; BIANCHI, 2017). Um estudo incluiu participantes conforme o tamanho da úlcera (OMAR, 2004). Seis estudos não abordaram nos critérios de elegibilidade a cronicidade da úlcera (FALANGA, 1998; SLEZAK, 2004; SERENA, 2008; SMEETS, 2008; ROMANELLI, 2015; CAVALCANTI, 2017).

Quanto às características do leito das úlceras, um estudo incluiu apenas úlceras com  $\geq 90\%$  de tecido de granulação (KELECHI, 2012) e dois estudos com 50% (ROMANELLI, 2007; ROMANELLI, 2010). Dois estudos incluíram úlceras em que mais de 50% do leito apresentasse tecido amarelo ou precisasse de desbridamento (ALVAREZ, 2004; ALVAREZ, 2012). Sete estudos excluíram úlceras com exposição de músculo, tendão e osso (KRISHNAMOORTHY, 2003; DEMLING, 2004; KELECHI, 2012; HARDING, 2013; BROWN, 2014; SERENA, 2014; BIANCHI, 2017).

Alguns critérios de elegibilidade adicionais foram: a úlcera não ter apresentado melhora de 50% em 14 dias (KRISHNAMOORTHY, 2003), redução ou aumento  $\geq 50\%$  em 3 semanas (VOWDEN, 2007), ou que não tivesse apresentado redução de área em pelo menos 25% desde a triagem até o início do estudo (BIANCHI, 2017).

Cinco estudos descreveram que, em casos de múltiplas úlceras, selecionou-se a de maior tamanho, conforme os critérios de elegibilidade de cada estudo (VIN, 2002; KRISHNAMOORTHY, 2003; VOWDEN, 2007; HARDING, 2013; SERENA, 2014). Três estudos incluíram úlceras com maior tempo de duração, caso houvesse similaridade, optou-se por incluir a de maior tamanho (ALVAREZ, 2004; ALVAREZ, 2012; DINI, 2013). Em um estudo, os autores descreveram que em caso de úlceras múltiplas nos membros inferiores, uma única úlcera seria selecionada como a ferida do estudo/acompanhada, no entanto, não foi possível identificar se foi por tempo de duração ou tamanho. (SCHMUTZ, 2008).

#### 4.5.4.1 Terapia Compressiva

Vinte e quatro estudos aplicaram a terapia compressiva como co-intervenção (APÊNDICE 5). Onze estudos mencionaram o uso de compressão multicamadas (KRISHNAMOORTHY, 2003; DEMLING, 2004; OMAR, 2004; MOSTOW, 2005; SERENA, 2008; DINI, 2013; HARDING, 2013; BROWN, 2014; SERENA, 2014; ALVAREZ, 2017; BIANCHI, 2017). Dois estudos utilizaram compressão multicamadas e unicamada inelástica (ALVAREZ, 2012; KELECHI, 2012), outro utilizou a compressão inelástica e elástica (ALVAREZ, 2004).

Dois estudos descreveram o uso de bandagem de alta compressão (VOWDEN, 2006; VOWDEN, 2007), cinco estudos relataram a aplicação de compressão elástica (FALANGA, 1998; VIN, 2002; CAVALCANTI, 2017; COLENCI, 2017; ROMANELLI, 2015) e um inelástica (SLEZAK, 2004).

Um estudo descreveu que a seleção da bandagem compressiva foi definida pela concordância entre os pesquisadores, visto que de 117 participantes randomizados, 107 utilizaram compressão, 95% (57) no grupo matriz e 87,7% (50) no grupo controle e houve concordância entre 88% e 95% quanto ao uso de bandagem compressiva (SCHMUTZ, 2008).

Em dois estudos não foi mencionada a utilização da terapia compressiva (SMEETS, 2008; ROMANELLI, 2010), outro estudo relatou que não aplicou a compressão nos participantes (ROMANELLI, 2007) e Frade (2012) não especificou o tipo de compressão.

#### 4.5.4.2 Tratamento das úlceras antes do estudo

Treze estudos não descreveram se as úlceras receberam tratamento antes do início do estudo (FALANGA, 1998; VIN, 2002; ALVAREZ, 2004; ROMANELLI, 2007; SERENA, 2008; SMEETS, 2008; ROMANELLI, DINI, BERTONE, 2010, ALVAREZ, 2012; FRADE, 2012; KELECHI, 2012; BROWN, 2014; CAVALCANTI, 2017; ALVAREZ, 2017).

Demling (2004) e Mostow (2005), nas duas semanas de triagem, descreveram a adoção de cuidados-padrão e terapia compressiva. No estudo de Mostow (2005), as úlceras com mais de 50% de redução de área foram excluídas da randomização.

No estudo de Dini (2013), aplicou-se a terapia compressiva e coberturas de hidrofibra (Aquacel®- Smith & Nephew, Hull, United Kingdom); antisséptico (Iodosorb®- Smith & Nephew, Hull, United Kingdom); espumas (Allevyn®- Smith & Nephew, Hull, United Kingdom); colágeno (Novocoll®-3M, St. Paul, Minnesota); prata (Acticoat- Smith & Nephew, Hull, United Kingdom); enzimas (Santyl- Smith & Nephew, Hull, United Kingdom), antes da randomização.

Bianchi (2017) descreveu a aplicação de curativos para manter as feridas úmidas e terapia compressiva e Serena (2014) referiu aplicação de terapia compressiva antes do início do estudo.

No estudo de Romanelli (2015) houve tratamento prévio de 6 semanas, com terapia de compressão e coberturas para manter as feridas úmidas, enquanto que Krisnammoorthy (2003) realizou desbridamento autolítico ou cirúrgico e terapia compressiva. Um estudo abordou limpeza das úlceras com materiais desmoldantes ou curetagem superficial (OMAR, 2004), e em dois estudos houve aplicação da terapia compressiva por um mês antes da randomização (VOWDEN, 2006; VOWDEN, 2007).

Um estudo descreveu o uso de coberturas de hidrogel e hidrocolóide (SLEZAK, 2004). No estudo de Harding (2013) utilizou-se curativos padronizados (gaze extra leve para úlceras mais profundas e cobertura absorvente para feridas altamente exsudativas, a critério do investigador), cobertura não aderente (Dermanet®, DeRoyal, Powell, TN), desbridamento cirúrgico, quando necessário, além da terapia de compressão de quatro camadas, e no período de triagem, as úlceras que apresentassem redução da área em mais de 50% eram excluídas da randomização.

Um estudo relatou que participantes com presença de úlceras infectadas, colonizadas e com presença de necrose no leito foram incluídos no estudo, após término do tratamento adequado dessas condições (COLENCI 2017). O estudo de Schmutz (2008) descreveu a utilização de “cuidados apropriados”, porém, não especificou os tipos de tecnologias.

#### 4.5.4.3 Diagnóstico de úlcera venosa

Três estudos não relataram como foi realizado o diagnóstico de úlcera venosa (SLEZAK, 2004; SERENA, 2008; SMEETS, 2008). Seis estudos excluíram a doença arterial por meio do exame ITB (VOWDEN, 2006; VOWDEN, 2007; SCHMUTZ, 2008; KELECHI, 2012; SERENA, 2014; BIANCHI, 2017); três por ITB e registro do volume de pulso (RVP) (ALVAREZ, 2004; ALVAREZ, 2012; DINI, 2013). Outro estudo que excluiu a doença arterial periférica, não especificou o método utilizado (ALVAREZ, 2017).

Dois estudos excluíram a presença de doença arterial pelo exame de ITB, e confirmaram o diagnóstico das úlceras venosas por meio de sinais clínicos como: presença de varizes ou varicoses, hiperpigmentação, lipodermatoesclerose, eczema, prurido, hemosiderose, edema intersticial, dermatite de estase e ausência de pulsos distais (principalmente tibial) (KRISHNAMOORTHY, 2003; COLENCI, 2017). Outro somente por sinais clínicos, como citado anteriormente (FRADE, 2012), ou somente pela presença de pulso periférico (CAVALCANTI, 2017).

Dois estudos realizaram o exame do ITB e avaliação clínica ou histórico de insuficiência venosa crônica, porém, sem especificar esses sinais (DEMLING, 2004; MOSTOW, 2005)

Quatro estudos excluíram a presença de doença arterial, pelo exame de ITB, e realizaram testes objetivos de insuficiência venosa; como ultrassonografia duplex ou Doppler (VIN, 2002; BROWN, 2014; HARDING, 2013; ROMANELLI, 2015). Um estudo citou achados de disfunção venosa, no entanto, não especificou o tipo de exame (OMAR, 2004). Um estudo descreveu o ITB, os testes de insuficiência venosa como pletismografia, fotopletismografia (com tempo de refluxo menor que 20 segundos), sinais clínicos e sintomas de úlcera venosa (hiperpigmentação ao redor da pele, veias varicosas, lipodermatoesclerose) (FALANGA, 1998).

O único estudo que incluiu úlcera mista descreveu a constatação de refluxo venoso, por meio de doppler e ITB  $>0.6$  e  $<0.8$ , excluindo os participantes que apresentaram ITB  $< 0.6$  (ROMANELLI, 2007). O estudo que incluiu úlceras venosas e mistas, foi por meio do ITB, entre 0,6 e 0,8 (ROMANELLI, 2010).

## 4.6 ANÁLISE DOS DESFECHOS

Os dados dos desfechos elegíveis para esta revisão (primários: cicatrização, tempo para completar a cicatrização, evento adverso (infecção) e secundários: redução da área, dor e qualidade de vida), conforme o APÊNDICE 6 serão apresentados a seguir, considerando os cinco grupos de comparações, definidos a partir da categorização e subcategorização dos produtos de matriz (FIGURA 2), descritos da seguinte forma: 1. Colágeno Humano *versus* Cobertura Não aderente; 2. Colágeno Bovino *versus* Controle (Cobertura Não aderente, Hidrocoloide, Espuma e Alginato de Cálcio); 3. Colágeno Suíno *versus* Controle (Cobertura Não aderente, Ácido Hialurônico); 4. Biocelulose *versus* Controle (Cobertura Não aderente, Desbridante Enzimático, Ácidos Graxos, Hidrocoloide); 5. Outras matrizes (Proteína Suína, Nanofibra pG1cNAc, Ácido hialurônico e Fibras de gel de sílica) *versus* Cobertura Não aderente.

Salienta-se que a maioria dos estudos avaliou úlceras venosas, desta forma, os termos úlceras arteriais ou mistas serão utilizados apenas quando necessário.

### 4.6.1 Colágeno Humano *versus* Cobertura Não Aderente

Um total de cinco estudos (KRISHNAMOORTHY, 2003; OMAR, 2004; HARDING, 2013; SERENA, 2014; BIANCHI, 2017) abordou esta comparação.

#### 4.6.1.1 Desfecho Cicatrização

Os cinco estudos desta comparação abordaram o desfecho cicatrização, sendo que três deles utilizaram colágeno humano de camada dérmica e avaliaram a cicatrização, ao final de 12 semanas. Desses, o estudo de Krishnamoorthy (2003) avaliou três configurações de tratamento. Uma delas envolveu apenas uma aplicação e resultou em diferença não significativa entre os grupos (RR=0,46; IC95%:0,05-4,53; p=0,51).



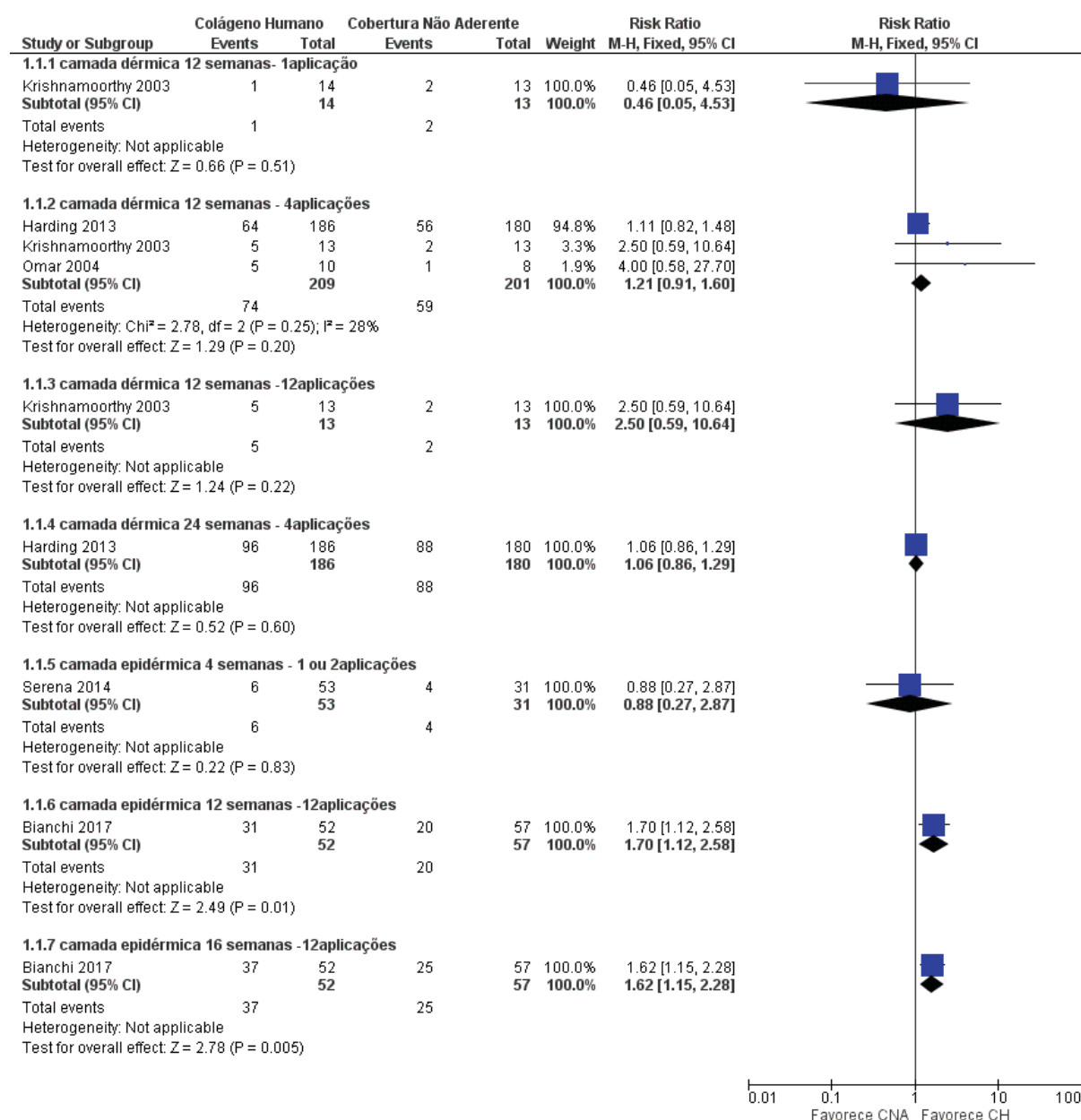
O segundo tratamento envolveu 4 aplicações e, assim como os estudos de Omar (2004) e Harding (2013), demonstraram superioridade do colágeno humano (RR variando de 1,1 a 4,0), porém, sem significância estatística ( $p > 0,05$ ). Na metanálise desses três estudos não houve significância estatística (RR=1,21; IC95%:0,91-1,60;  $p=0,20$ ) e com heterogeneidade baixa ( $I^2= 28\%$ ,  $p=0,25$ ). O terceiro tratamento envolveu 12 aplicações e mostrou diferença não significativa entre os grupos (RR=2,50; IC95%:0,59-10,64;  $p=0,22$ ), conforme a FIGURA 5.

O estudo de Harding (2013) avaliou a cicatrização no tempo de 24 semanas, não encontrando diferença significativa entre os grupos (RR=1,06; IC95%:0,86-1,29;  $p=0,60$ ).

Dois estudos utilizaram colágeno humano de camada epidérmica. O estudo de Serena (2014) avaliou duas configurações de tratamento (1 ou 2 aplicações), porém, não apresentou os resultados deste desfecho em separado, por grupo. Na avaliação de 4 semanas, apesar de ter observado maior percentual de cicatrização no grupo tratado com cobertura não aderente (12,90% versus 11,32%), esta diferença não foi significativa (RR=0,88; IC95%:0,27-2,87;  $p=0,83$ ).

O estudo de Bianchi (2017) utilizou 12 aplicações e mostrou superioridade do colágeno humano, tanto na avaliação de 12 semanas (RR=1,70; IC95%:1,12-2,58;  $p=0,01$ ) quanto na de 16 semanas (RR=1,62; IC95%:1,15-2,28;  $p=0,005$ ), de acordo com a FIGURA 5.

FIGURA 5 - COLÁGENO HUMANO VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO CICATRIZAÇÃO



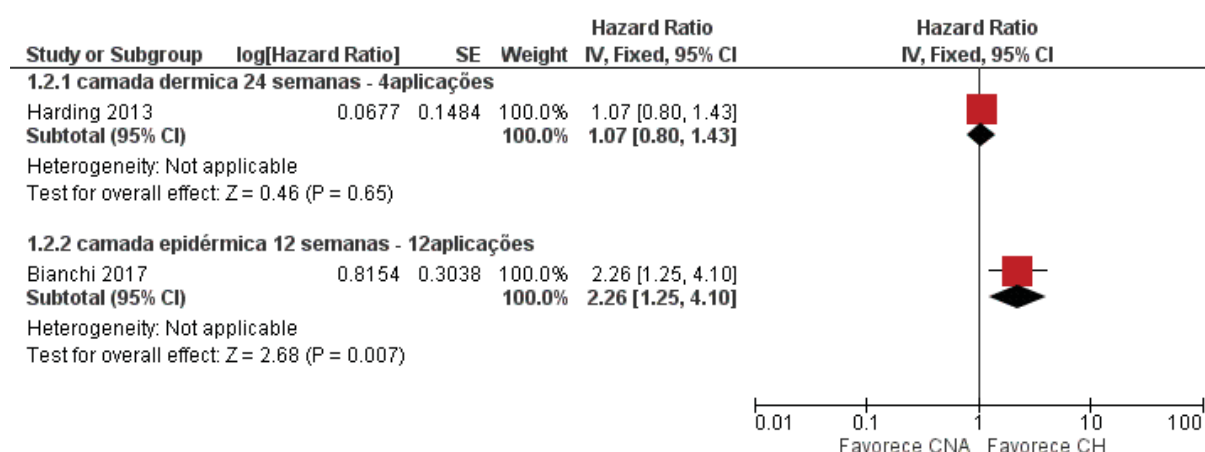
FONTE: A autora (2019)

#### 4.6.1.2 Desfecho Tempo para completar a Cicatrização

Dois estudos abordaram o desfecho tempo para completar a cicatrização (HARDING, 2013; BIANCHI, 2017), utilizando como medida de efeito o *Hazard Ratio*, que estima uma razão de riscos considerando os tempos de cicatrização.

O estudo de Harding (2013), que envolve colágeno humano de camada dérmica, não apresentou diferença entre os grupos tratados. Por outro lado, o estudo de Bianchi (2017) demonstrou que participantes tratados com colágeno humano de camada epidérmica, apresentaram maior percentual de cicatrização, ao longo de 12 semanas, quando comparados aos tratados com cobertura não aderente (HR=2,26; IC95%:1,25-4,10;  $p=0,007$ ), conforme a FIGURA 6.

FIGURA 6 - COLÁGENO HUMANO VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO TEMPO PARA COMPLETAR A CICATRIZAÇÃO



FONTE: A autora (2019)

#### 4.6.1.3 Desfecho Evento Adverso (infecção)

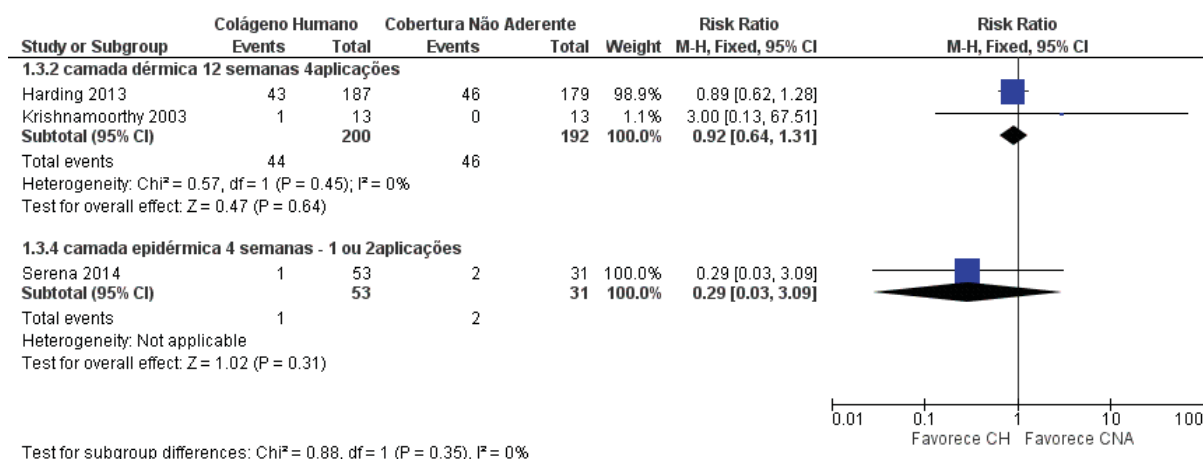
Três estudos desta comparação abordaram o desfecho infecção (KRISHNAMOORTHY, 2003; HARDING, 2013; SERENA, 2014), de acordo com a FIGURA 7.

Dois estudos envolveram colágeno humano de camada dérmica. O de Harding (2013) envolveu uma amostra de maior tamanho que o estudo de

Krishnamoorthy (2003), o qual resultou em menor percentual de infecção para o grupo colágeno humano, enquanto no estudo de Krishnamoorthy (2003), o menor percentual de infecção foi observado no grupo de cobertura não aderente, ambas as comparações sem significância estatística. Assim, no resultado da metanálise não houve significância estatística (RR=0,92; IC95%:0,64-1,31; p=0,64), e a heterogeneidade foi baixa ( $I^2=0\%$ ), como demonstrado na FIGURA 7.

O estudo de Serena (2014), que envolveu colágeno humano de camada epidérmica, embora tenha apresentado menor percentual de infecção, em relação à cobertura não aderente, não demonstrou diferença significativa entre os grupos, de acordo com a FIGURA 7.

FIGURA 7 - COLÁGENO HUMANO VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO EVENTO ADVERSO-INFECÇÃO



FONTE: A autora (2019)

#### 4.6.1.4 Desfecho Redução da Área

Todos os estudos desta comparação abordaram o desfecho redução da área (KRISHNAMOORTHY, 2003; OMAR, 2004; HARDING, 2013; SERENA, 2014; BIANCHI, 2017).

O estudo de Bianchi (2017) comparou as médias de redução de área dos dois grupos, utilizando a técnica estatística ANCOVA. Esta técnica calcula, para cada

grupo, uma média de redução de área ajustada pela área da ferida, observada no seu *baseline*. Como resultado observou, no tempo de 12 semanas, média de redução da área ajustada ( $2,82\text{cm}^2$ ), no grupo colágeno humano de camada epidérmica significativamente menor ( $p=0,045$ ) que a média ajustada de  $4,81\text{ cm}^2$ , observada no grupo cobertura não aderente. Da mesma forma, na semana 16, a redução da área ajustada também foi, significativamente, menor no grupo colágeno humano ( $2,28\text{ cm}^2$  vs  $4,90\text{ cm}^2$ ,  $p\text{-valor}=0,0098$ ). Diferença de médias, com respectivo intervalo de confiança, não foram apresentados no estudo original e nem calculados, nesta revisão, por falta de valores do desvio padrão.

O estudo de Harding (2013) apresentou que a mediana do percentual de redução de área foi de 83,7%, no grupo colágeno humano de camada dérmica, e de 73,0% no grupo cobertura não aderente. Não realizou teste estatístico para comparar estas medianas.

O estudo de Krishnamoorthy (2003) envolveu três grupos de tratamento com colágeno humano de camada dérmica (1; 4 e 12 aplicações). Observou-se que a mediana do percentual de redução da área foi, respectivamente, de 81,4%; 88,6% e 59,4%. A mediana, observada no grupo de cobertura não aderente, foi de 78,1%. Não realizou teste estatístico para comparar estas medianas.

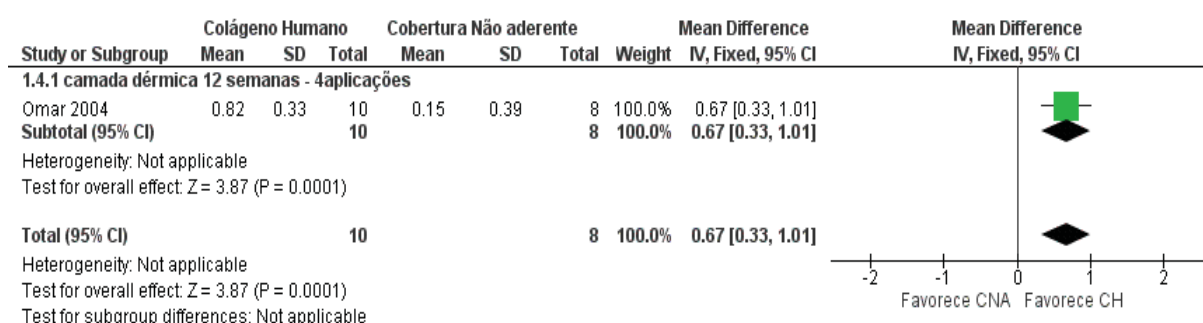
O estudo de Serena (2014) relatou redução média da área de  $2,28\text{ cm}^2$  ( $DP=3,04$ ), no grupo colágeno humano de camada epidérmica e  $0,41\text{ cm}^2$  ( $DP=2,68$ ) do grupo cobertura não aderente. A diferença de médias não foi apresentada no estudo e nem calculada nesta RS, devido à provável falta de normalidade. Este estudo também apresentou os resultados em percentuais, relatou uma redução média da área de 48,1%, no grupo colágeno humano e 19% no grupo cobertura não aderente, sem teste estatístico.

O estudo de Omar (2004) abordou o desfecho, redução da área, de duas maneiras distintas: Primeiramente, calculou percentuais; no grupo colágeno humano observou área média inicial de  $9,5\text{cm}^2$  ( $DP=42$ ), levando a uma redução média de 84% ( $DP=22$ ) na semana 12. No grupo cobertura não aderente, a área média inicial foi de  $12\text{ cm}^2$  ( $DP=7,6$ ) e a redução de 16% ( $DP=43$ ). A comparação dessas médias foi realizada utilizando o teste U de Mann-Whitney ( $p=0,002$ ), favorecendo o grupo colágeno humano de camada dérmica.

Depois calculou, para cada grupo, uma taxa média de redução de área, utilizando a fórmula proposta por Gilman 1990 (GILMAN, 1990). O cálculo desta taxa

considera não só a redução de área, como a redução de perímetro. A taxa observada no grupo colágeno humano foi de 0,82cm<sup>2</sup>/semana (DP=0,33) e no grupo cobertura não aderente de 0,15 cm<sup>2</sup>/semana (DP=0,39). Assim, o grupo colágeno humano de camada dérmica obteve taxa média de redução da área, significativamente, maior que o grupo cobertura não aderente (DM=0,67; IC 95%:0,33-1,01; p=0,0001), conforme a FIGURA 8.

FIGURA 8 - COLÁGENO HUMANO CAMADA DÉRMICA VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO REDUÇÃO DA ÁREA



FONTE: A autora (2019)

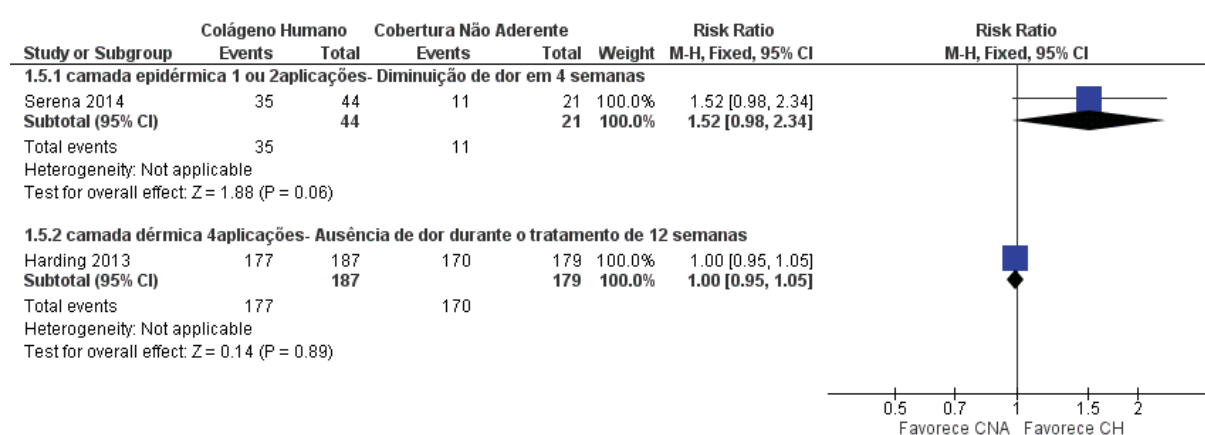
#### 4.6.1.5 Desfecho Dor

Dois estudos abordaram o desfecho dor, nesta comparação (HARDING, 2013; SERENA, 2014).

O estudo de Serena (2014) avaliou a diminuição da dor por meio da Escala Visual Analógica (EVA), aplicada no início do tratamento. Foram classificados com dor, 44 dos 49 participantes do grupo colágeno humano e 21 dos 28 participantes do grupo cobertura não aderente. Ao final de 4 semanas de tratamento, a escala foi aplicada novamente naqueles classificados com dor no *baseline*, encontrando maior percentual de participantes que reportaram diminuição de dor no grupo tratado com colágeno humano, de camada epidérmica, se comparado à cobertura não aderente, porém, sem significância estatística (RR=1,52; IC95%:0,98-2,34; p=0,06), de acordo com a FIGURA 9.

O estudo de Harding (2013) avaliou a ausência de dor durante o tratamento em 12 semanas, mas não referiu nenhuma escala de avaliação e não comparou à linha de base. O percentual de participantes que relataram ausência de dor foi similar em ambos os grupos (RR=1,00; IC95%:0,95-1,05; p=0,89), como a FIGURA 9 demonstra.

FIGURA 9 - COLÁGENO HUMANO VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO DOR



FONTE: A autora (2019)

#### 4.6.1.6 Desfecho Qualidade de Vida

Nenhum dos estudos abordou o desfecho qualidade de vida, nesta comparação.

#### 4.6.2 - Colágeno Bovino *versus* controle

Seis estudos (FALANGA, 1998; VIN, 2002; SERENA, 2008; SCHMUTZ, 2008; SMEETS, 2008; ROMANELLI.; 2015) abordaram esta comparação.



#### 4.6.2.1 Desfecho Cicatrização

Todos os estudos, exceto o de Smeets (2008), abordaram o desfecho cicatrização.

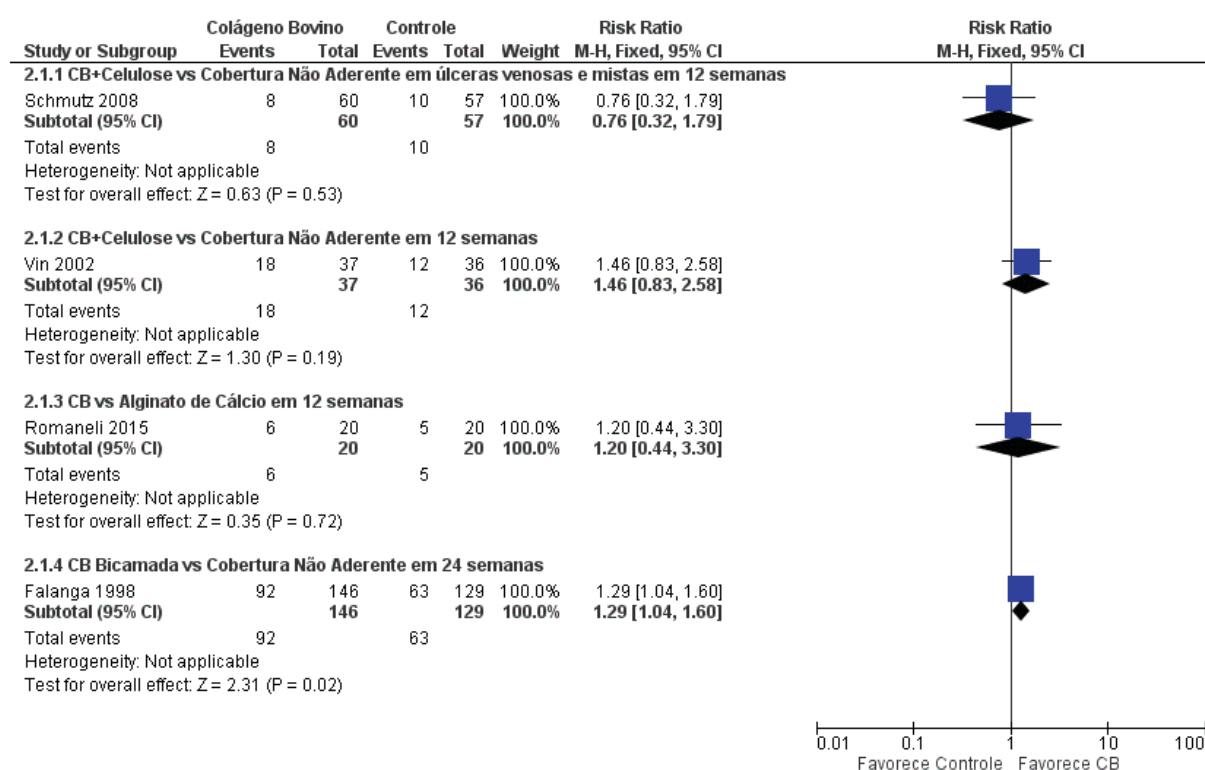
A análise de Serena (2008) relatou que houve diferença, estatisticamente significativa, no percentual de cicatrização entre os grupos, favorecendo o grupo colágeno bovino bicamada, porém, apenas reportou o p-valor do teste ( $p=0,029$ ).

Os estudos de Vin (2002) e Schmutz (2008) utilizaram o colágeno bovino com celulose e seguimento de 12 semanas. Vin (2002) avaliou somente úlceras venosas e, embora o colágeno bovino+celulose tenha apresentado maior percentual de cicatrização, esta diferença não foi significativa ( $RR=1,46$ ;  $IC95\%:0,83-2,58$ ;  $p=0,19$ ). Schmutz (2008) avaliou úlceras venosas e mistas e, embora o colágeno bovino+celulose tenha apresentado menor percentual de cicatrização, esta diferença não foi significativa ( $RR=0,76$ ;  $IC95\%:0,32-1,79$ ;  $p=0,53$ ) (FIGURA 10).

Romanelli (2015) comparou o colágeno bovino ao grupo tratado com alginato de cálcio, durante 12 semanas e, embora o colágeno bovino tenha demonstrado maior percentual de cicatrização, esta diferença não foi significativa ( $RR=1,20$ ;  $IC95\%:0,44-3,30$ ;  $p=0,72$ ), FIGURA 10.

O estudo de Falanga (1998) resultou em percentual de cicatrização, ao final de 24 semanas, significativamente maior para o grupo colágeno bovino bicamada ( $RR=1,29$ ;  $IC95\%:1,04-1,60$ ;  $p=0,02$ ), com base na FIGURA 10.

FIGURA 10 - COLÁGENO BOVINO VERSUS CONTROLE, DESFECHO CICATRIZAÇÃO



FONTE: A autora (2019)

#### 4.6.2.2 Desfecho Tempo para completar a Cicatrização

Três estudos, acerca dessa comparação, abordaram o desfecho tempo para completar a cicatrização (FALANGA, 1998; SERENA, 2008; ROMANELLI, 2015).

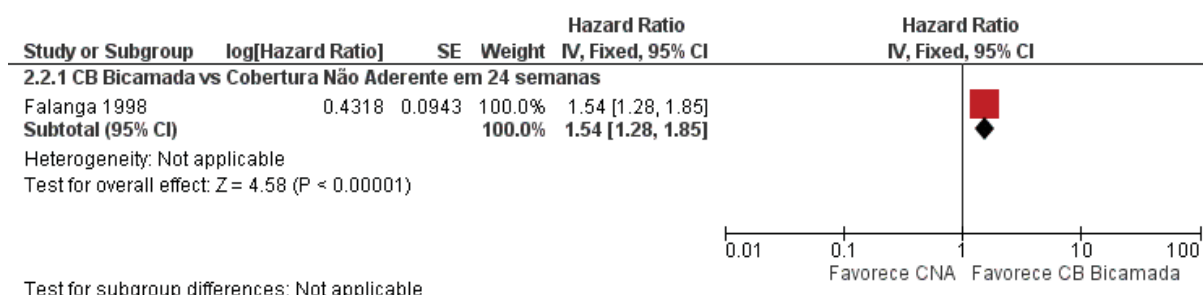
O estudo de Romanelli (2015) expôs que não houve diferença, estatisticamente significativa, no tempo para completar a cicatrização entre os grupos, porém, não apresentou dados numéricos.

Serena (2008) descreveu que o colágeno bovino bicamada demonstrou menor tempo para completar a cicatrização das úlceras venosas, sendo estatisticamente significativo ( $p = 0,015$ ), reportando somente o p-valor.

O estudo de Falanga (1998) relatou que o tempo mediano até a cicatrização foi, significativamente, menor no grupo colágeno bovino (61 dias comparados a 181

dias). Ainda, o uso do modelo de Cox, demonstrou que o percentual de cicatrização, ao longo das 24 semanas de tratamento, foi significativamente maior no grupo colágeno humano, quando comparado ao grupo de cobertura não aderente (HR=1,54; IC95%:1,28-1,85;  $p=0,00001$ ), de acordo com a FIGURA 11.

FIGURA 11 - COLÁGENO BOVINO BICAMADA VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO TEMPO PARA COMPLETAR A CICATRIZAÇÃO



FONTE: A autora (2019)

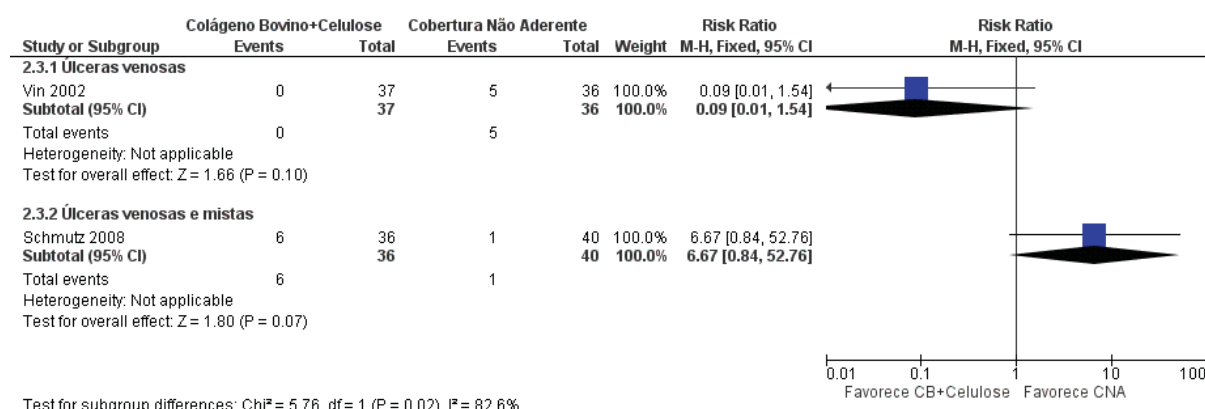
#### 4.6.2.3 Desfecho Evento Adverso (Infecção)

Três estudos, desta comparação, abordaram o desfecho infecção (FALANGA, 1998; VIN, 2002; SCHMUTZ, 2008).

O estudo de Falanga (1998) descreveu que não houve diferença significativa no percentual de infecção entre os dois grupos, sem apresentar dados numéricos.

Vin (2002) avaliou somente as úlceras venosas, o colágeno bovino+celulose apresentou menor percentual de infecção, entretanto, esta diferença não foi significativa (RR=0,09; IC95%:0,01-1,54;  $p=0,10$ ). O estudo de Schmutz (2008), observou maior percentual de infecção no grupo tratado com colágeno bovino+celulose, porém, a diferença também não foi significativa (RR=6,67; IC95%:0,84-52,76;  $p=0,07$ ), de acordo com a FIGURA 12.

FIGURA 12 - COLÁGENO BOVINO+CELULOSE VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO EVENTO ADVERSO-INFECÇÃO



FONTE: A autora (2019)

#### 4.6.2.4 Desfecho Redução da Área

Quatro estudos, desta comparação, abordaram o desfecho redução da área (VIN, 2002; SERENA, 2008, SCHMUTZ, 2008; ROMANELLI, 2015).

O estudo de Serena (2008) relatou que a redução do percentual médio, de área igual a 70%, no grupo colágeno bovino bicamada, foi significativamente maior ( $p < 0,05$ ) que a redução de 50,4% calculada no grupo tratado com cobertura de espuma. Não foi possível calcular a diferença de média (DM), pois os desvios padrões não foram informados.

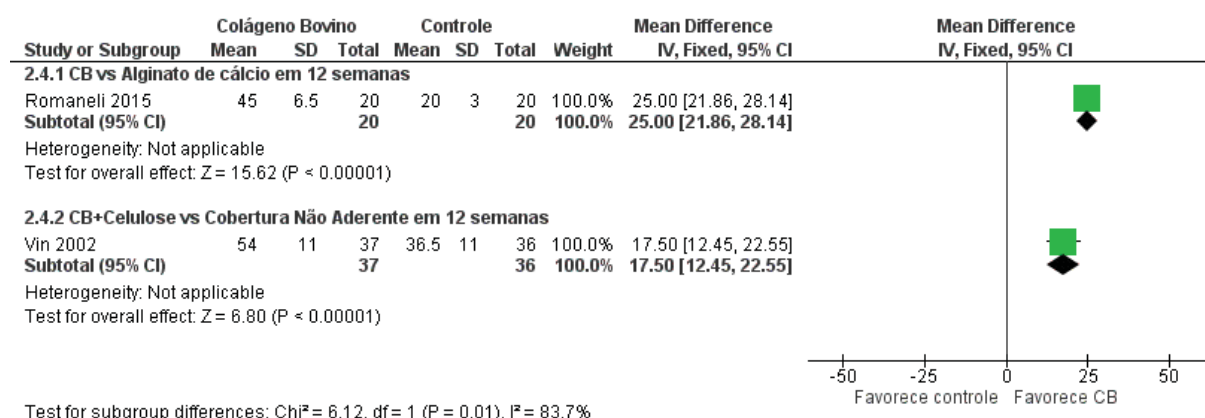
Schmutz (2008) observou média do percentual de redução da área de 12,9% para o grupo colágeno bovino e 54,4% para o grupo tratado com cobertura não aderente. Utilizou-se o teste de Wilcoxon, com p-valor igual a 0,0286.

A análise de Romanelli (2015) comparou o colágeno bovino ao alginato de cálcio. A média do percentual de redução de área igual a 45% no grupo colágeno bovino foi, significativamente, maior que a média de 20% do grupo alginato de cálcio (MD=25,00; IC95%:21,86-28,14;  $p = 0,00001$ ), conforme a FIGURA 13.

Vin (2002) observou média do percentual de redução da área maior no grupo colágeno bovino+celulose, nas 12 semanas de tratamento ( $p < 0,0001$  no teste de ANOVA). Ao final das 12 semanas de tratamento, a média de 54%, observada no

grupo colágeno bovino, foi significativamente maior que a média de 36,5% do grupo cobertura não aderente (DM=17,5; IC95%:12,45-22,55;  $p<0,00001$ ), (FIGURA 13).

FIGURA 13 - COLÁGENO BOVINO VERSUS CONTROLE, DESFECHO REDUÇÃO DA ÁREA



FONTE: A autora (2019)

#### 4.6.2.5 Desfecho Dor

Quatro estudos, desta comparação, abordaram o desfecho dor (VIN, 2002; SERENA, 2008, SCHMUTZ, 2008, ROMANELLI, 2015).

Dentre eles, Serena (2008) relatou maior redução da dor no grupo colágeno bovino, quando comparado ao grupo cobertura de espuma, porém, não trouxe dados estatísticos.

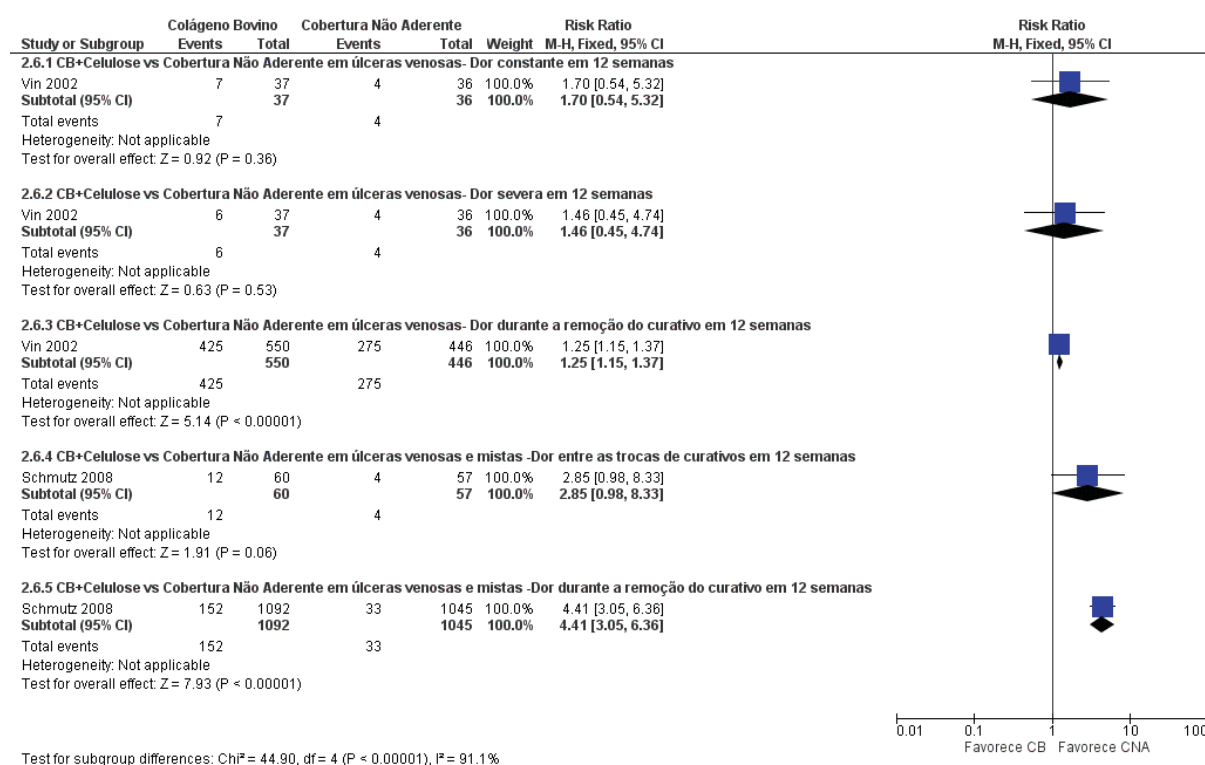
O estudo de Romanelli (2015) utilizou o instrumento *Dermatology LifeQuality Index (DLQI)* para mensurar a dor, a qual, segundo os autores, não foi relatada durante o tratamento ou nas trocas de curativo, em ambos os grupos.

Vin (2002) avaliou a dor de três formas distintas: dor severa, dor constante e dor na troca de curativo. Na avaliação da presença de dor severa e presença de dor constante, ambas foram por participante. Embora o colágeno bovino+celulose tenha demonstrado maior percentual de dor constante e severa, a diferença não foi significativa ( $RR=1,70$ ;  $IC95\%:0,54-5,32$ ;  $p=0,36$  e  $RR=1,46$ ;  $IC95\%:0,45-4,74$ ;  $p=0,53$ , respectivamente). Na avaliação da dor, durante a remoção de cada curativo, relatou que o percentual de troca de curativos, nos casos em que o participante relatou

dor foi, significativamente, maior no grupo colágeno bovino (RR=1,25; IC95%:1,15-1,37;  $p<0,00001$ ) (FIGURA 14).

O estudo de Schmutz (2008) avaliou a presença de dor, descrita como evento adverso, entre as trocas de curativos e durante a remoção das coberturas. O colágeno bovino demonstrou maior percentual de participantes com dor, entre as trocas de curativo, porém, a diferença não foi significativa (RR=2,85; IC95%:0,98-8,33;  $p=0,06$ ). Entretanto, durante a remoção da cobertura, a presença de dor foi, significativamente, maior no grupo colágeno bovino (RR=4,41; IC95%:3,05-6,36;  $p<0,00001$ ) (FIGURA 14).

FIGURA 14 - COLÁGENO BOVINO+CELULOSE VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO DOR



FONTE: A autora (2019)

#### 4.6.2.6 Desfecho Qualidade de Vida

Nenhum estudo, desta comparação, reportou o desfecho qualidade de vida.

#### 4.6.3 - Colágeno Suíno *versus* Controle

Quatro estudos (DEMLING, 2004; MOSTOW, 2005; ROMANELLI, 2007; ROMANELLI, 2010) abordaram esta comparação.

##### 4.6.3.1 Desfecho Cicatrização

Os quatro estudos, acerca desta comparação, abordaram o desfecho cicatrização.

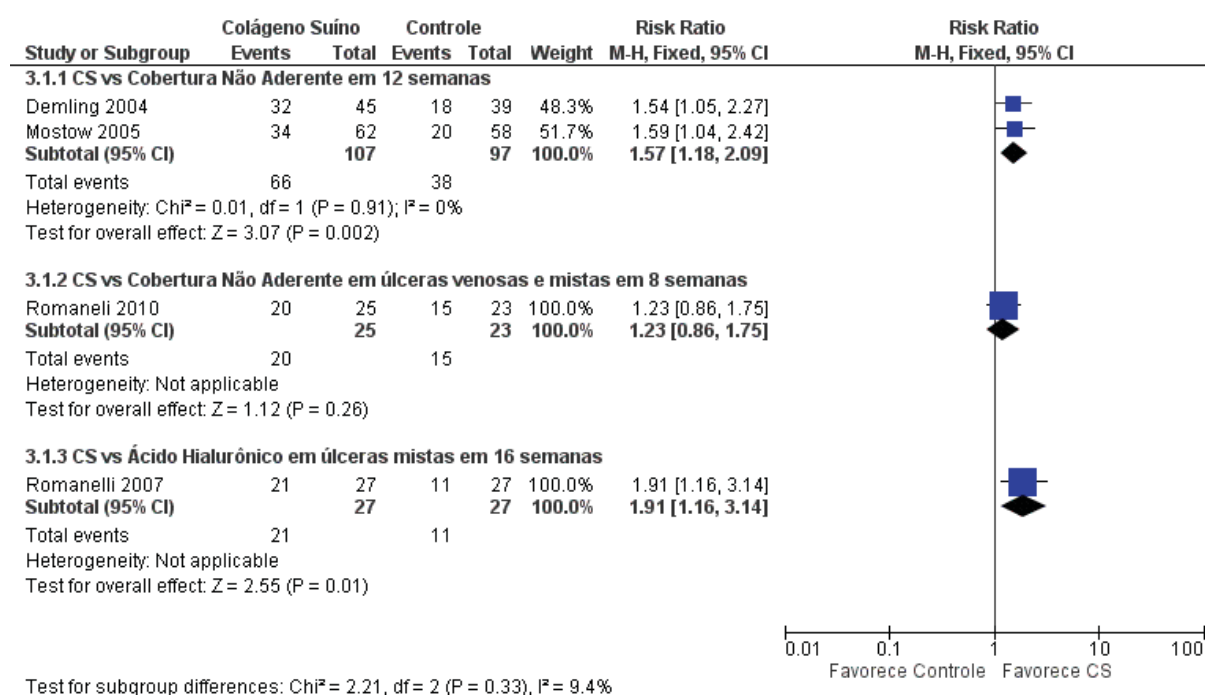
Os estudos de Demling (2004), Mostow (2005) e Romanelli (2010) compararam o colágeno suíno à cobertura não aderente. Os dois primeiros avaliaram úlceras venosas e encontraram percentual de cicatrização em 12 semanas, significativamente maior para o grupo colágeno suíno (RR=1,57; IC95%:1,18-2,09; p=0,002). A heterogeneidade observada foi baixa ( $I^2=0\%$ ) (FIGURA 15).

Romanelli (2010) incluiu úlceras venosas e mistas e, embora tenha observado maior percentual de cicatrização no grupo colágeno suíno, esta diferença não foi significativa (RR=1,23; IC 95%:0,86-1,75; p=0,26) (FIGURA 15).

O estudo de Romanelli (2007) que comparou o colágeno suíno ao ácido hialurônico, em úlceras mistas, demonstrou percentual de cicatrização significativamente maior para o grupo colágeno suíno (RR=1,91; IC95%:1,16-3,14; p=0,01).



FIGURA 15 - COLÁGENO SUÍNO VERSUS CONTROLE, DESFECHO CICATRIZAÇÃO



FONTE: A autora (2019)

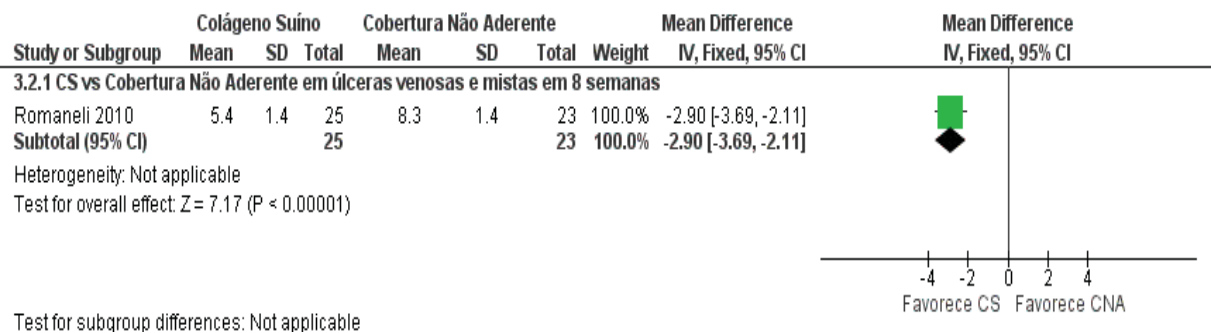
#### 4.6.3.2 Desfecho Tempo para completar a cicatrização

Dois estudos, desta comparação, avaliaram o desfecho tempo para completar a cicatrização (MOSTOW, 2005; ROMANELLI, 2010).

O estudo de Mostow (2005). relatou que o percentual de cicatrização foi significativamente maior no grupo colágeno suíno, ao longo das 12 semanas de tratamento ( $p$ -valor=.0226 por meio do teste log-Rank de curvas de sobrevida).

Romanelli (2010) encontrou média de tempo para completar a cicatrização significativamente menor no grupo colágeno suíno (MD=-2,90; IC95%:-3,66;-2,14;  $p=0,00001$ ) (FIGURA 16).

FIGURA 16 - COLÁGENO SUÍNO VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO TEMPO PARA COMPLETAR A CICATRIZAÇÃO



FONTE: A autora (2019)

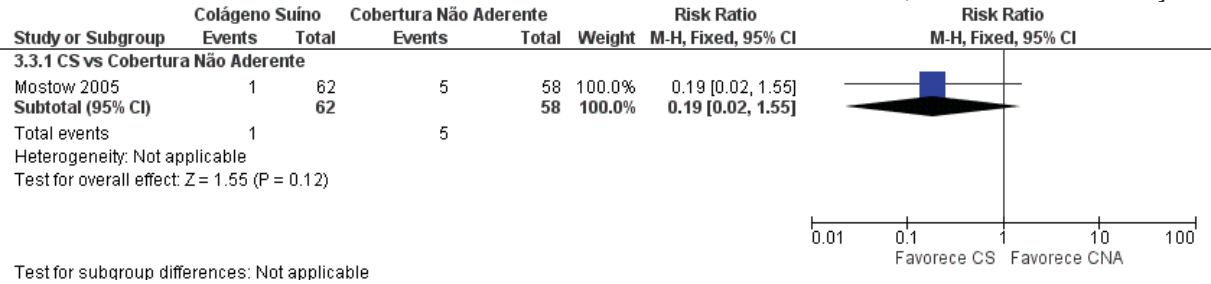
#### 4.6.3.3 Desfecho Evento Adverso (infecção)

Dois estudos, desta comparação, (MOSTOW, 2005; ROMANELLI, 2010) avaliaram o desfecho infecção.

Mostow (2005) relatou menor percentual de infecção para o grupo colágeno suíno, porém, esta diferença não foi significativa (RR=0,12; IC95%:0,02-1,55; p=0,12) (FIGURA 17).

O estudo de Romanelli (2010) relatou que nenhum dos participantes, em ambos os grupos, desenvolveu infecção nas úlceras venosas e mistas.

FIGURA 17 - COLÁGENO SUÍNO VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO INFECÇÃO



FONTE: A autora (2019)

#### 4.6.3.4 Desfecho Redução da Área

Nenhum estudo, desta comparação, avaliou o desfecho redução da área.

#### 4.6.3.5 Desfecho Dor

Um estudo, desta comparação, avaliou o desfecho dor (Romanelli, 2007). Romanelli (2007) avaliou a dor em dois momentos, durante o tratamento e nas trocas de curativo, por meio da escala de EVA (0= nenhuma dor; 10=dor severa). O escore de dor de cada participante foi definido como a média de seus escores EVA. O grupo colágeno suíno obteve escore médio da EVA igual a 3,7; o qual foi significativamente ( $p$  valor  $< 0.05$ ) menor que a média de 6,2 do grupo ácido hialurônico. A diferença de médias não foi calculada nesta RS, devido à falta dos valores de desvio padrão.

#### 4.6.3.6 Desfecho Qualidade de Vida

Nenhum estudo, desta comparação, abordou o desfecho qualidade de vida.

#### 4.6.4 - Biocelulose *versus* controle

Sete estudos (ALVAREZ, 2004; SLEZAK, 2004; ALVAREZ, 2012; FRADE, 2012; DINI, 2013; CAVALCANTI, 2017; COLENCI, 2017) abordaram esta comparação.

##### 4.6.4.1 Desfecho Cicatrização

Cinco estudos, desta comparação, abordaram o desfecho cicatrização (ALVAREZ, 2012; FRADE, 2012; DINI, 2013; CAVALCANTI, 2017; COLENCI, 2017). Os resultados não foram combinados em uma única metanálise, devido aos diferentes grupos controle.

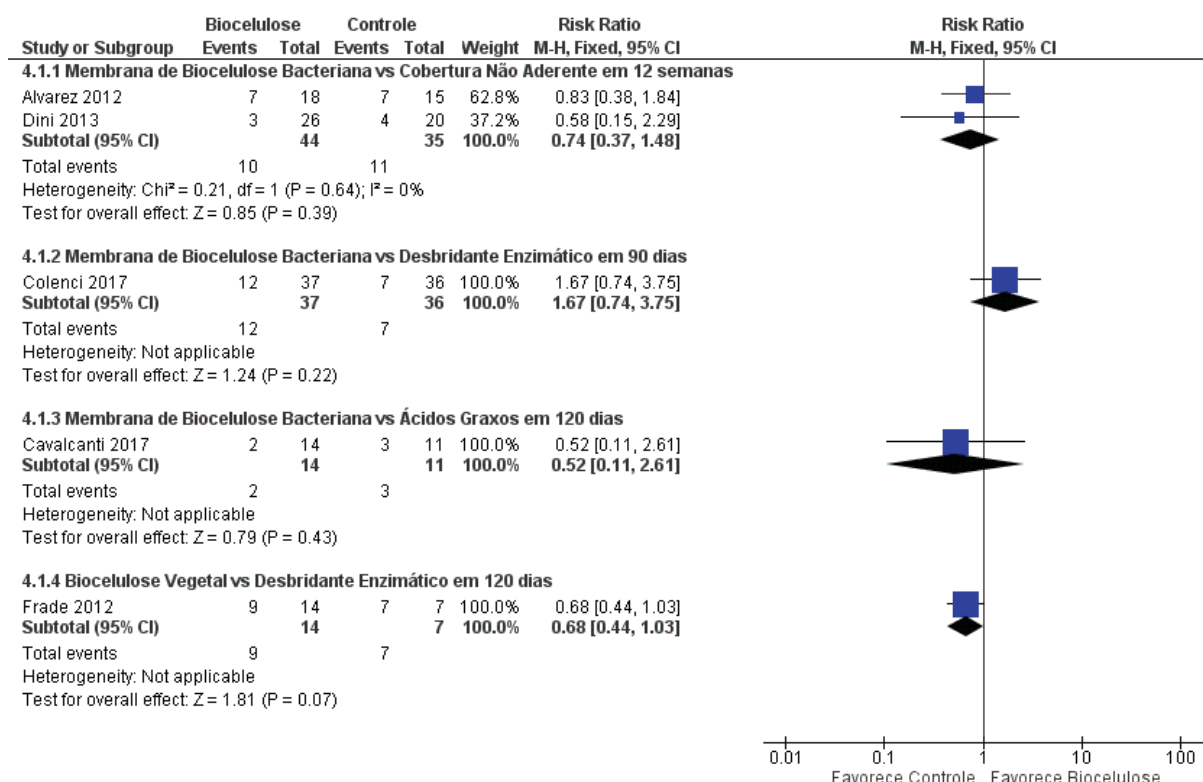
Os estudos de Alvarez (2012) e Dini (2013) utilizaram a cobertura não aderente como controle. A metanálise desses dois estudos não demonstrou diferença significativa no percentual de cicatrização entre os grupos (RR=0,74; IC:95%:0,37-1,48; p=0,39). A heterogeneidade observada foi baixa ( $I^2 = 0\%$ ) (FIGURA 18).

O estudo de Colenci (2017), que utilizou o desbridante enzimático como controle, avaliou cicatrização por úlcera, não apresentando resultados por participante. Observou maior percentual de cicatrização no grupo membrana de biocelulose bacteriana, porém, esta diferença não foi significativa (RR=1,67; IC:95%:0,74-3,75; p=0,22).

Em contrapartida, o estudo de Cavalcanti (2017), que utilizou ácidos graxos como comparador, encontrou menor percentual de cicatrização para o grupo membrana de biocelulose bacteriana, também sem diferença significativa (RR=0,52; IC95%:0,11-2,61; p=0,43) (FIGURA 18).

Frade (2012) comparou a biocelulose vegetal ao desbridante enzimático e, apesar de ter observado maior percentual de cicatrização no grupo tratado com desbridante enzimático, a diferença não foi significativa (RR=0,68; IC:95%:0,44-2,61; p=1,03; p=0,07) (FIGURA 18).

FIGURA 18 - BIOCELULOSE VERSUS CONTROLE, DESFECHO CICATRIZAÇÃO



FONTE: A autora (2019)

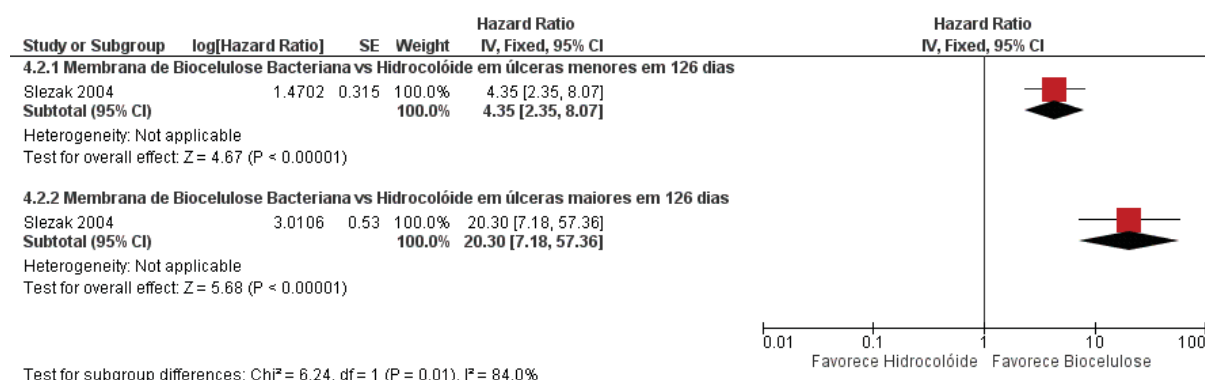
#### 4.6.4.2 Desfecho Tempo para completar a Cicatrização

Apenas um estudo, desta comparação, avaliou o desfecho tempo para completar a cicatrização (SLEZAK, 2004).

O estudo de Slezak (2004) envolveu dois grupos tratados com biocelulose (úlceras grandes e úlceras pequenas: o tamanho médio da área das úlceras grandes foi de 18,6 cm<sup>2</sup> e o das pequenas 4,68 cm<sup>2</sup>) e um tratado com hidrocólide (tamanho médio da área igual a 16,8 cm<sup>2</sup>).

Acompanhou todos os participantes até a cicatrização completa, sendo a última, em 126 dias. A aplicação da membrana de biocelulose bacteriana demonstrou maior proporção de cicatrização ao longo dos 126 dias de acompanhamento, tanto para o grupo de úlceras pequenas (HR=4,35; IC95%:2,35-8,07; p<0,00001) quanto para o de úlceras grandes (HR=20,30; IC95%:7,18-57,36; p<0,00001) FIGURA 19.

FIGURA 19 - BIOCELULOSE VERSUS HIDROCOLÓIDE, DESFECHO TEMPO PARA COMPLETAR A CICATRIZAÇÃO



FONTE: A autora (2019)

#### 4.6.4.3 Desfecho Evento Adverso (infecção)

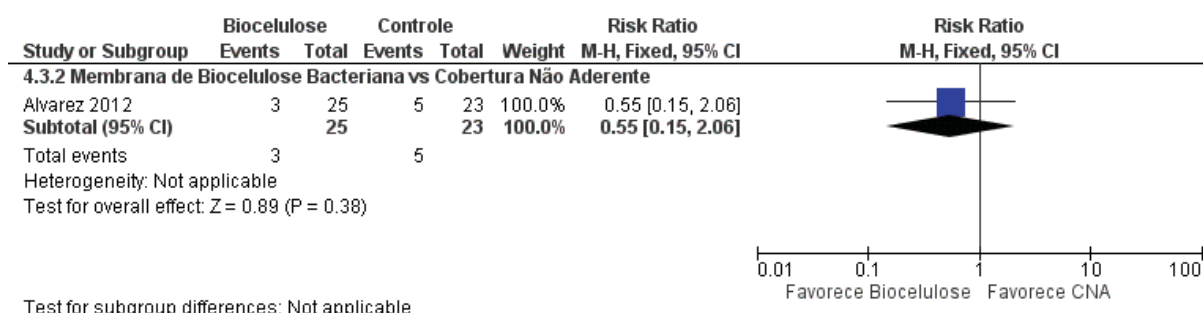
Três estudos, desta comparação, abordaram o desfecho infecção (ALVAREZ, 2012; CAVALCANTI, 2017; COLENCI, 2017).

O estudo de Cavalcanti (2017) que comparou o grupo membrana de biocelulose bacteriana ao grupo ácidos graxos, relatou que não houve presença de infecção nas úlceras venosas, em ambos os grupos.

Colenci (2017), que comparou o grupo membrana de biocelulose bacteriana ao grupo desbridante enzimático, relatou que houve 1 caso de infecção no grupo membrana de biocelulose bacteriana e nenhum no grupo desbridante enzimático. O caso de infecção encontrado não foi relacionado ao tratamento.

O estudo de Alvarez (2012), que comparou o grupo membrana de biocelulose bacteriana ao grupo cobertura não aderente, observou menor percentual de infecção no grupo membrana de biocelulose bacteriana, porém, esta diferença não foi significativa (RR=0,55; IC95%:0,15-2,06; p=0,38) (FIGURA 20).

FIGURA 20 - MEMBRANA DE BIOCELULOSE BACTERIANA VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO EVENTO ADVERSO-INFECÇÃO



FONTE: A autora (2019)

#### 4.6.4.4 Desfecho Redução da Área

Seis estudos, desta comparação, avaliaram o desfecho redução da área (ALVAREZ, 2004; ALVAREZ, 2012; FRADE, 2012; DINI, 2013; CAVALCANTI, 2017; COLENCI, 2017).

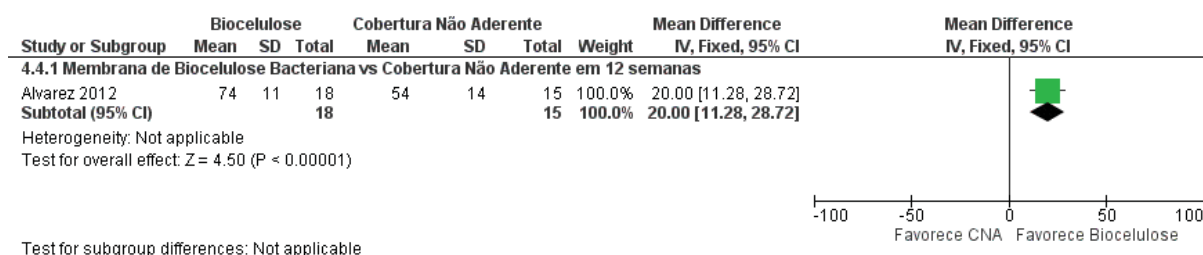
O estudo de Alvarez (2004), comparou a membrana de biocelulose bacteriana com cobertura não aderente, ao longo de 6 e de 12 semanas. A média do percentual de redução da área foi de 39,4% no grupo biocelulose, e 19,1% no grupo cobertura não aderente, em 6 semanas e, respectivamente, 79,3 e 48,8%, em 12 semanas.

Os autores relataram não ter encontrado diferença significativa entre os grupos, em ambos os períodos de tempo. Na sessão de métodos disseram ter utilizado o teste U de Mann-Whitney, porém, reportaram apenas um valor de p igual a 0,136. Valores de desvio padrão não foram apresentados.

Alvarez (2012), que utilizou a membrana de biocelulose bacteriana comparada à cobertura não aderente, demonstrou média do percentual de redução da área, significativamente, maior no grupo tratado com membrana de biocelulose bacteriana (DM=20,00; IC95%:11,28-28,72;  $p<0,00001$ ) (FIGURA 21).



FIGURA 21 - MEMBRANA DE BIOCELULOSE BACTERIANA VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO REDUÇÃO DA ÁREA



FONTE: A autora (2019)

O estudo de Frade (2012) abordou este desfecho de duas maneiras distintas. Primeiramente calculou a redução da área absoluta, no seguimento de 120 dias. Observou redução absoluta da área de 13,19cm<sup>2</sup> no grupo biocelulose vegetal e 9,37cm<sup>2</sup> no grupo desbridante enzimático (p=0,43 pelo teste U de Mann-Whitney). Não apresentou valores de desvio padrão. Depois, calculou o percentual de redução da área no 30º dia, por meio do teste *Ulcer Healing Index (UHI)*. Esse teste calcula a razão da diferença entre a área inicial e a área no 30º dia (CAETANO et al., 2009). Não houve diferença significativa entre os grupos (p=0,43).

Dini (2013) relatou, na tabela de características dos participantes de seu estudo, que o tamanho médio das úlceras foi de 86,2mm<sup>2</sup> (DP=96,5) no grupo biocelulose e 46,6mm<sup>2</sup> (DP=28,3) no grupo cobertura-não aderente. Na tabela de resultados, para o desfecho redução da área, relatou área média de 56,2cm<sup>2</sup> (DP=106,6) no dia zero, para o grupo biocelulose, reduzindo para 42,3cm<sup>2</sup> (DP=82,3) no dia 14; para 27,6cm<sup>2</sup> (DP=30,7) no dia 28, e para 8,6cm<sup>2</sup> (DP=10,7) no dia 84.

Relatou também que, o grupo cobertura não aderente iniciou com área média de 69,2cm<sup>2</sup> (DP=73,2) baixando, no dia 14, para 52,7cm<sup>2</sup> (DP=45,0), 46,2cm<sup>2</sup> (DP=41,3) no dia 28 e 26,2cm<sup>2</sup> (DP=39,3) no dia 84. Calculou redução de área de acordo com o método de Coerper (COERPER et al., 2009). A redução do tamanho da úlcera foi, significativamente, maior no grupo biocelulose, nos dias 14 (p<0,010), 28 (p<0,001) e 84 (p<0,001). Nesta RS não foram calculadas as diferenças de médias, por possível falta de normalidade.

O estudo de Cavalcanti (2017) avaliou a área das úlceras no início do estudo e no seguimento de 30 e 120 dias. A área média inicial da úlcera venosa foi de 54,0cm<sup>2</sup> (DP=57,0) aumentando para 55cm<sup>2</sup> (DP=54) e baixando para 54cm<sup>2</sup> (DP=49), no grupo biocelulose. No grupo ácido graxos, a área média inicial foi 50,0cm<sup>2</sup> (DP=59,0),

baixando para 31,0 cm<sup>2</sup> (DP=26,0) e aumentando para 36,0 cm<sup>2</sup> (DP=27,0). Os autores relataram que não houve diferença significativa entre os grupos ( $p=0,5748$ ), no entanto, sem especificar a qual comparação o p-valor reportado se refere. Relataram que não houve diferença significativa ( $p=0,7120$ ) quando as feridas foram agrupadas pelo tamanho médio de área, em qualquer um dos tempos de avaliação. Não apresentaram dados e detalhes dessas análises. Nesta RS não foi calculada a diferença de médias, devido à possível falta de normalidade dos dados (valores altos de desvio padrão).

O estudo de Colenci (2017) avaliou a área média das úlceras no início do estudo e nos seguimentos 30, 60 e 90 dias. A área média inicial foi de 9,7cm<sup>2</sup> (DP=12,6) evoluindo para 9,11cm<sup>2</sup> (DP=14,1), no seguimento de 90 dias, no grupo biocelulose e 8,5cm<sup>2</sup>(DP=15,8) baixando para 5,7cm<sup>2</sup> (DP=7,7), no grupo desbridante enzimático. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à redução de área ( $p=0,66$ ), utilizando modelo linear generalizado de efeitos mistos. Apresentou também a área mediana, nos quatro tempos de avaliação, para os dois grupos. Nesta RS não foi calculada a diferença de médias, devido à possível falta de normalidade dos dados (valores altos de desvio padrão).

#### 4.6.4.5 Desfecho Dor

Cinco estudos, desta comparação, avaliaram o desfecho dor (ALVAREZ, 2004; ALVAREZ, 2012; DINI, 2013; CAVALCANTI, 2017; COLENCI, 2017). Alvarez, (2004) avaliou o quesito dor, após a remoção das coberturas nas 12 semanas de seguimento. Utilizou escala analógica, cujo escore variou de zero (ausência de dor) até dez (dor extrema). Agrupou os resultados da escala analógica em dois grupos: dor baixa (escores de 0 até 3) e dor alta (escores de 4 até 10). O grupo biocelulose bacteriana apresentou maior proporção de participantes com dor baixa nas 12 semanas, com diferença significativa nas semanas 3 e 6 (ambas com  $p=0,03$ ) e 8 ( $p=0,04$ ). Apresentaram gráfico com os percentuais calculados, porém, as figuras do estudo publicado estão ilegíveis.

O estudo de Alvarez (2012) avaliou a dor antes de cada curativo, nas 12 semanas de seguimento. Utilizou a escala visual analógica (EVA) que variou de zero (ausência de dor) até dez (dor extrema) ou uma escala de classificação verbal da dor

(sem dor, dor leve, dor moderada, dor severa). Os autores descreveram não haver diferença significativa da dor entre os grupos, sem apresentar os dados dessas comparações. Dini (2013) diz ter avaliado a dor quinze minutos após a troca de cobertura, no entanto, não relatou qual instrumento foi utilizado e nem os valores encontrados. Apenas relatou que a dor medida foi, significativamente, menor no grupo biocelulose bacteriana, nos dias 7 ( $p<0,013$ ); 14 ( $p<0,0053$ ); 28 ( $p<0,0014$ ) e com 3 meses ( $p<0,0001$ ).

O estudo de Cavalcanti (2017) avaliou a dor utilizando escala analógica (com quatro possíveis escores: 0, 2, 4 e 6) no *baseline*, 30 dias e 120 após o início dos tratamentos. No *baseline* e no seguimento de 30 dias não houve diferença significativa da intensidade de dor, em ambos os grupos. No seguimento de 120 dias, o grupo biocelulose bacteriana encontrou 41,7% dos participantes com escore zero; 50% com escore 2; 8,3% com escore 4 e 0% com escore 6. No grupo ácidos graxos esses percentuais foram, respectivamente, 0%, 50%, 50% e 0%, demonstrando intensidade de dor significativamente menor ( $p=0,0357$ ) no grupo biocelulose bacteriana.

O estudo de Colenci (2017) avaliou a dor utilizando escala visual numérica, variando de zero (ausência de dor) até 10 (dor insuportável) nos dias zero, 30, 60 e 90. No grupo biocelulose bacteriana, o escore mediano foi de 4 no *baseline*, baixando para 2 no dia 30 e depois para zero nos dias 60 e 90. No grupo desbridante enzimático, o escore mediano iniciou igual a 3, baixou para 1,8, no dia 30, e depois para zero nos dias 60 e 90. Os autores relataram que houve melhora da dor em função do tempo ( $p=0,01$ ), sem diferença significativa entre os grupos ( $p=0,27$ ).

#### 4.6.4.5 Desfecho Qualidade de Vida

Um estudo, desta comparação, avaliou o desfecho qualidade de vida (COLENCI, 2017).

Colenci (2017) mensurou a qualidade de vida por meio do questionário, *Venous leg ulcer quality of life questionnaire* (VLU-QoL-Br), instrumento específico para úlceras venosas de membros inferiores. O escore variou de zero (boa qualidade de vida) até 136 (qualidade de vida ruim). Ele foi aplicado aos participantes no dia inicial e ao final de 90 dias. Ambos os grupos demonstraram melhora significativa ( $p<0,01$ ) do escore, sendo que o escore mediano iniciou em 88,6 e diminuiu para 60,5,

no grupo membrana de biocelulose bacteriana, e iniciou em 73,6 diminuindo para 65,0 no grupo desbridante enzimático. Não houve diferença na redução entre os grupos ( $p=0,49$ ).

#### 4.6.5 Outras matrizes *versus* cobertura não aderente

Cinco estudos (VOWDEN, 2006; VOWDEN, 2007; KELECHI, 2012; BROWN 2014; ALVAREZ, 2017) abordaram esta comparação.

##### 4.6.5.1 Desfecho Cicatrização

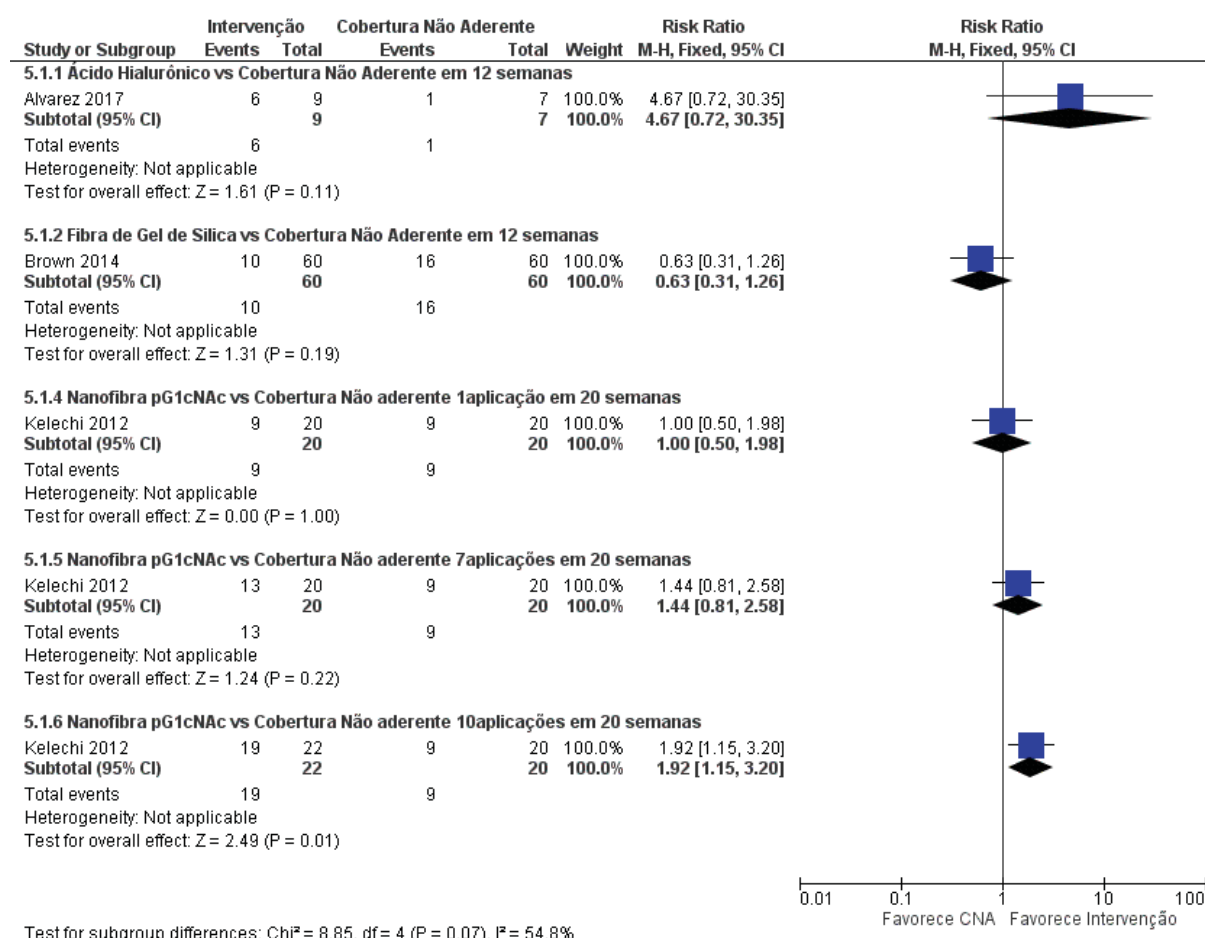
Três estudos, desta comparação, (KELECHI et al., 2012, BROWN 2014; ALVAREZ, 2017) abordaram o desfecho cicatrização.

O estudo de Alvarez (2017) observou maior percentual de cicatrização no grupo ácido hialurônico, apesar da diferença não ter sido significativa ( $RR=4,67$ ;  $IC95\%:0,72-30,35$ ;  $p=0,11$ ), conforme a FIGURA 22.

Brown (2014) observou menor percentual de cicatrização no grupo matriz de gel de sílica, apesar da diferença não ter sido significativa ( $RR=0,63$ ;  $IC95\%:0,31-1,26$ ;  $p=0,19$ ), notável pela FIGURA 22.

O estudo de Kelechi (2012) envolveu três grupos de tratamento com a matriz de nanofibra (1, 7 e 10 aplicações), com seguimento de 20 semanas. Apesar de ter encontrado maior percentual de cicatrização no grupo matriz de nanofibra, essa diferença não foi significativa quando utilizadas 1 ou 7 aplicações. Porém, ao utilizar 10 aplicações demonstrou percentual de cicatrização, significativamente, maior para o grupo matriz de nanofibra ( $RR=1,92$ ;  $IC95\%:1,15-3,20$ ;  $p=0,01$ ), de acordo com a FIGURA 22.

FIGURA 22 - INTERVENÇÃO VERSUS COBERTURA NÃO ADERENTE, DESFECHO CICATRIZAÇÃO



FONTE: A autora (2019)

#### 4.6.5.2 Desfecho Tempo para completar a cicatrização

Dois estudos, desta comparação, abordaram o desfecho tempo para completar a cicatrização (BROWN, 2014; ALVAREZ, 2017)..

O estudo de Brown (2014) estimou tempo médio de cicatrização utilizando o modelo de Kaplan. O tempo médio até 12 semanas foi de 85,62 dias (DP=11,62) no grupo fibra de gel de sílica e 79,6 dias (DP=13,71) no grupo cobertura não aderente, sem diferença significativa (p=0,217).

Alvarez (2017) observou que a matriz de ácido hialurônico apresentou tempo médio de cicatrização, significativamente, menor quando comparado ao grupo

cobertura não aderente (41 dias *versus* 104 dias  $p=.029$ ). Não relatou desvio padrão. Assim, esta RS não calculou diferença de médias.

#### 4.6.5.3 Desfecho Evento Adverso (infecção)

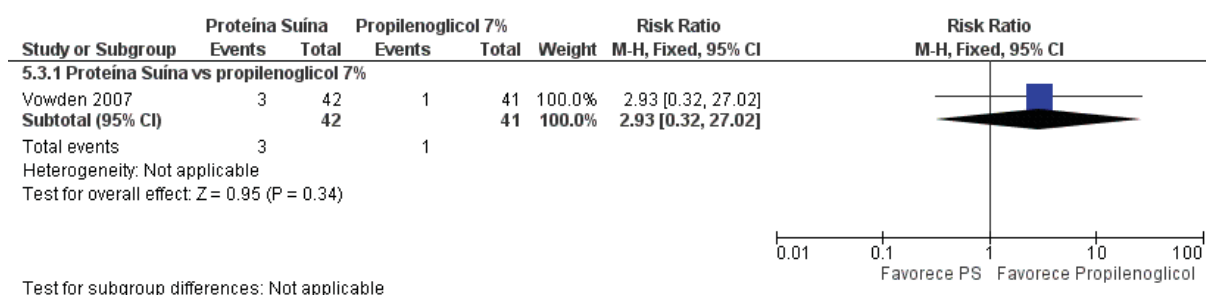
Três estudos, desta comparação, abordaram o desfecho infecção (KELECHI, 2012; VOWDEN 2007; VOWDEN 2007).

O estudo de Kelechi (2012) envolveu três grupos de tratamento com a matriz de nanofibra (1; 7 e 10 aplicações). Os autores relataram que quatro participantes do estudo desenvolveram infecção, porém, não especificaram a qual grupo (intervenção ou controle) esses participantes pertenciam.

Vowden (2006) relatou que os eventos adversos, como infecção, foram semelhantes em ambos os grupos, mas não reportaram dados numéricos.

Vowden (2007) encontrou maior percentual de infecção no grupo proteína suína, porém, a diferença não foi significativa ( $RR=2,93$ ;  $IC95\%:0,32-27,02$ ;  $p=0,34$ ), conforme pode observar-se na FIGURA 23.

FIGURA 23 - PROTEÍNA SUÍNA VERSUS PROPILENOGLICOL 7%, DESFECHO EVENTO ADVERSO



FONTE: A autora (2019)

#### 4.6.5.4 Desfecho Redução da Área

Três estudos, desta comparação, abordaram o desfecho redução da área (VOWDEN, 2006; VOWDEN, 2007; BROWN, 2014).

No estudo de Vowden (2006), a área mediana das úlceras, no *baseline*, foi de 10,97 cm<sup>2</sup> no grupo proteína suína e 9,87 cm<sup>2</sup> no grupo propilenoglicol. Utilizando análise por intenção de tratar (ITT), a mediana do percentual de redução da área foi de 33,8% e 25,6%, respectivamente. Na sessão de métodos descreveu que foi adotado o teste U de Mann-Whitney, para comparação das medianas e que IC95% seria calculado utilizando Bootstrap, porém, não se referiu a esses resultados.

Wowden (2007) ressaltou a análise da ITT. Encontrou média do percentual de redução da área igual a 33,11% (DP=49,69%) no grupo proteína suína e 11,07% (DP 46,55%) no grupo propilenoglicol, 7% com diferença não significativa (p=0,06 pelo teste U de Mann-Whitney. Nesta RS, a diferença das médias não foi calculada devido à falta de normalidade.

O estudo de Brown (2014) relatou que, nos grupos fibra de gel de sílica e no de cobertura não aderente houve decréscimo da área do *baseline* até a semana 12, porém, não comparou os grupos quanto a esta redução e nem apresentou dados estatísticos.

#### 4.6.5.5 Desfecho Dor

Quatro estudos, desta comparação, abordaram o desfecho dor (VOWDEN, 2006; VOWDEN, 2007, BROWN, 2014; KELECHI, 2012).

O estudo de Kelechi (2012) descreveu que não houve aumento da dor, porém, não apresentou dados e não descreveu qual instrumento foi utilizado para avaliá-la. Brown (2014) avaliou o quesito dor, utilizando a escala visual analógica (utilizou escala com tamanho horizontal de 100mm, marcada com “sem dor” na extrema esquerda e “dor insuportável” na extrema direita). Os autores relataram que a média de dor foi de 41,5mm, durante as duas semanas anteriores ao início do estudo e que reduziu para 24,7mm, durante a troca de curativo no *baseline*. Não apresentam informações mais detalhadas dessas medições.

Ainda, na sessão de resultados, os autores supracitados relataram que a média de dor, entre e durante as trocas de curativos, diminuiu em ambos os grupos, entre o *baseline* e o final das 12 semanas de seguimento, porém, sem diferença significativa entre os grupos (p>0,105 pelo teste de ANCOVA). Não apresentaram os dados dessa comparação.



O estudo de Vowden (2006) utilizou uma escala de dor que variava de zero (dor insignificante) até dez (dor insuportável). No grupo tratado com proteína suína, o escore médio da dor foi de 4 e no grupo tratado com propilenoglicol de 3. No final das 12 semanas, houve redução do escore médio da dor para 1, em ambos os grupos. O estudo não reportou desvio padrão e nem o resultado de teste estatístico.

Vowden (2007) avaliou a dor relacionada à úlcera venosa e durante as trocas dos curativos. Na avaliação da dor, relacionada a úlcera, utilizou-se uma escala de intensidade denominada *Numeric Rating Scale* (NRS-11), cujo escore varia de zero (sem dor) até dez (dor severa). O grupo tratado com proteína suína apresentou média do percentual de redução da dor, significativamente, maior quando comparado ao grupo propilenoglicol (DM=1,59; IC95%:-2,84;-0,34; p=0,01). Durante as trocas dos curativos, reportou-se somente que a diferença foi significativa (0,02).

#### 4.6.5.6 Desfecho Qualidade de Vida

Um estudo, desta comparação, abordou o desfecho qualidade de vida (BROWN, 2014).

O estudo de Brown (2014) avaliou a qualidade de vida por meio do questionário *Patient Benefit Index* (PBI), aplicado durante as 12 semanas de estudo. Os autores descreveram que não houve diferenças estatísticas significativas entre o grupo tratado com a matriz de fibra de gel de sílica e o grupo tratado com cobertura não aderente (valores de  $p \geq 0,175$ ) em relação à qualidade de vida, porém, relataram que houve omissão de alguns valores, em decorrência dos participantes não responderem ao questionário.

### 4.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS RESULTADOS

Utilizou-se o Sistema GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) para avaliar a qualidade da evidência e a força de

recomendação<sup>14</sup> dos resultados desta revisão sistemática (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; SCHÜNEMANN; BROŽEK; GUYATT; OXMAN, 2015) por meio do software GRADEPro GDT (GRADEpro) (GDT, 2015).

Os resultados da avaliação do GRADE foram apresentados, conforme as comparações definidas nesta revisão sistemática, de acordo com as categorias e subcategorias propostas (FIGURA 2), para os ensaios clínicos randomizados, em que foi possível a análise e sumarizados em uma tabela de “resumo dos achados”, com os desfechos de interesse desta revisão, tais como: cicatrização completa, tempo para completar a cicatrização, evento adverso (infecção), redução da área, dor e qualidade de vida (ANEXOS 2, 3, 4, 5 e 6).

Após o julgamento, para o uso de produtos de matriz de colágeno humano, bovino, suíno; celulose bacteriana ou vegetal e outras matrizes (sintética, proteínas suínas e nanofibra), no tratamento de úlceras vasculogênicas, concluiu-se que a evidência produzida foi de baixa ou muito baixa qualidade.

Os fatores que influenciaram no julgamento da qualidade da evidência, consistiram na presença de risco de viés global no delineamento metodológico, e na imprecisão, decorrente de amostra reduzida e de estudos únicos.

---

<sup>14</sup>Na qualidade da evidência, o julgamento baseou-se no risco de viés metodológico, inconsistência, estimativa de efeito, imprecisão, viés de publicação. Com base no julgamento, a evidência é classificada como: Alta (forte confiança de que o efeito está próximo ao estimado), moderada (confiança moderada no efeito estimado), baixa (confiança limitada no efeito) e muito baixa (confiança muito limitada no efeito) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

## 5. DISCUSSÃO

Úlceras vasculogênicas que não respondem às terapias convencionais para obter a cicatrização, requerem reavaliação quanto às condições clínicas, patologia subjacente e a adoção de terapias avançadas. A seleção de uma terapia avançada, eventualmente, não é baseada em evidências (FRYKBERG; BANKS, 2015).

Como forma de contribuir para a sumarização de evidências de terapias avançadas de matriz, realizou-se esta revisão sistemática de efetividade das coberturas e agentes tópicos de matriz, no tratamento de úlceras vasculogênicas. Foram incluídas 41 publicações, com 31 ensaios clínicos randomizados, desses, quatro em fase de desenvolvimento e sem resultados publicados. Vinte e sete ECR analisados com 2.374 participantes e 7 estudos incluídos na metanálise.

Incluíram-se produtos de matriz de composições biológicas, sintéticas e bio sintéticas; que foram agrupados em 3 categorias: colágeno, biocelulose e outras matrizes, e dez subcategorias: colágeno humano (camada dérmica e epidérmica); colágeno bovino bicamada; colágeno bovino+celulose oxidada regenerada; colágeno bovino; colágeno suíno; membrana de biocelulose bacteriana; biocelulose vegetal; sintética (fibra de gel de sílica e ácido hialurônico); proteína suína e Nanofibra pG1cNAc. Essa categorização dos produtos de matriz foi estabelecida pelos autores, com base na semelhança da composição dos produtos.

A maioria dos produtos foram aplicados na forma de coberturas e dois aplicaram matriz de agente tópico. Esta revisão apresentou os 27 estudos, com 12 intervenções e sete tipos de comparadores, sendo que a cobertura-não aderente foi aplicada nos cinco grupos de comparação.

Sendo estes, os grupos de comparação: 1. Colágeno Humano *versus* Cobertura Não Aderente; 2. Colágeno Bovino *versus* Controle (Cobertura Não Aderente, Hidrocoloide, Espuma e Alginato de Cálcio); 3. Colágeno Suíno *versus* Controle (Cobertura Não Aderente, Ácido hialurônico); 4. Biocelulose *versus* Controle (Cobertura Não Aderente, Desbridante Enzimático, Ácidos Graxos, Hidrocoloide) e 5. Outras matrizes (Proteína Suína, Nanofibra pG1cNAc, Ácido hialurônico e Fibra de gel de sílica) *versus* Cobertura Não Aderente.

Quanto às características dos participantes entre os estudos, a média de idade variou de 50 a 74 anos. Em vinte e quatro deles, as úlceras foram venosas, um

abordou a úlcera mista (ROMANELLI, 2007) outros dois estudos trataram das úlceras mistas e venosas (SCHMUTZ, 2008; ROMANELLI, 2010), mas sem descrever os resultados em separado.

As úlceras vasculogênicas apresentaram um tempo de duração variável nos estudos, de 4 semanas a anos e com tamanho variável, o que demonstrou a cronicidade das úlceras. As úlceras com maior tempo de duração, apresentam quantidades cada vez mais elevadas de metaloproteinases de matriz, colagenases e elastases, que alteram o microambiente, interferindo na formação da matriz extracelular (SCOTTON; MIOT; ABBADE, 2014) e dificultando o processo de cicatrização (BIANCHI, 2017), o que pode torná-las menos responsivas aos tratamentos propostos.

Vinte e quatro estudos aplicaram a terapia compressiva, com diversidade na descrição do tipo de compressão e predomínio de compressão multicamadas, em 11 estudos. Destaca-se que a terapia compressiva é empregada no tratamento da insuficiência venosa e, atualmente, ambos os sistemas de compressão, multicamadas ou bandagem simples, apresentam similaridade dos efeitos, sem diferenças na proporção de úlceras cicatrizadas, em 12 a 24 semanas de seguimento. A escolha do sistema, depende da capacidade de tolerância dos indivíduos (CHICONE; CARVALHO; PAGGIARO, 2018).

Um fator a considerar é que a maioria dos estudos foi conduzida em ambulatorios, clínicas e consultórios, não podendo garantir se, em ambiente real, o participante realmente aderiu ao uso do sistema de compressão.

Cerca de 50% dos estudos descreveram tratamento prévio das úlceras, no período de triagem dos participantes, incluindo diversidade de coberturas, compressão, desbridamento, para manter um bom preparo do leito da úlcera antes da aplicação das matrizes. Em dois estudos, no período de triagem, as úlceras que obtiveram mais de 50% de redução da área, foram excluídas da randomização (MOSTOW et al., 2005; HARDING, 2013).

Dezesseis (59%) estudos foram multicêntricos, os quais além de ser complexos exigem maior número de investigadores, os custos são altos, com desafios práticos e metodológicos (SUKEKAVA et al., 2008).

Nove estudos foram unicêntricos. Uma limitação desses estudos é a dificuldade em se obter um tamanho de amostra que seja suficiente para confirmar a

estimativa de efeito (COLENCI, 2017). Embora quatorze estudos, desta revisão, tenham realizado cálculo do tamanho da amostra, essas foram reduzidas.

No desfecho **cicatrização**, para a comparação colágeno humano, a metanálise de 3 estudos, no seguimento de 12 semanas, demonstrou que a matriz de colágeno humano de camada dérmica, com quatro aplicações foi superior à cobertura não-aderente, porém, sem significância estatística (RR=1,21; IC95%:0,91-1,60; p=0,20). Embora o tamanho amostral tenha sido considerável e dois dos estudos serem multicêntricos, a certeza da evidência foi baixa. A limitação na qualidade metodológica desses estudos indica maior propensão a viés, diminuindo a confiança da estimativa de efeito.

Pesquisas futuras com a matriz de colágeno humano, com menor risco global de viés, na qualidade metodológica, podem ter um impacto na confiança da estimativa de efeito. Na revisão sistemática de Jones (2013), houve metanálise desta mesma matriz, com apenas dois estudos (população total =54), e também sem significância estatística (RR=3,04; IC95%: 0,95- 9,68; p = 0,060), entretanto observa-se que o intervalo de confiança foi maior se comparado com o resultado da metanálise desta revisão, em que a população total foi de 410 participantes. Assim, ensaios clínicos com maior tamanho amostral interferem na estimativa de efeito.

A matriz colágeno humano de camada epidérmica, com doze aplicações em úlceras venosas, demonstrou-se superior se comparada à cobertura não aderente, tanto na avaliação de 12 semanas (RR=1,70; IC95%:1,12-2,58; p=0,01) quanto na avaliação de 16 semanas (RR=1,62; IC 95%:1,15-2,28; p=0,005). Embora a diferença tenha sido, estatisticamente significativa, a certeza da evidência foi baixa. Esse estudo realizou cálculo do tamanho amostral, obtendo a amostra necessária, porém, ocorreram perdas que desequilibraram os grupos, reduzindo a qualidade metodológica global do estudo. Novas pesquisas, com este tipo de matriz, podem aumentar a confiança na estimativa de efeito.

Essa mesma matriz com uma ou duas aplicações, quando avaliada em 4 semanas de seguimento, apesar de apresentar maior percentual de cicatrização no grupo tratado com cobertura não aderente (12,90% versus 11,32%), não houve diferença significativa (RR=0,88; IC95%:0,27-2,87; p=0,83). A certeza da evidência foi muito baixa, um único estudo com amostra reduzida, impacta na imprecisão. Um fator a considerar é o tempo de seguimento, se foi suficiente para avaliar a cicatrização,

além disso, o número de vezes em que se aplicou a matriz, foi inferior ao estudo supracitado.

Na comparação colágeno bovino, em um estudo, o percentual de cicatrização, ao final de 24 semanas, foi significativamente maior para o grupo colágeno bovino bicamada (RR=1,29; IC95%:1,04-1,60; p=0,02), comparado à cobertura não aderente. Embora tenha-se obtido diferença estatística significativa para esta matriz, estudos isolados podem afetar a estimativa de efeito. Este estudo não relatou um cálculo do tamanho amostral, e o risco de viés global foi considerado alto, em decorrência dos dados incompletos dos desfechos, afinal, de 309 randomizados, apenas 275 apareceram na análise estatística.

Na comparação colágeno suíno, a metanálise com dois estudos encontrou percentual de cicatrização em 12 semanas, significativamente maior para o grupo colágeno suíno (RR=1,57; IC95%:1,18-2,09; p=0,002), se comparado à cobertura não aderente. Embora a heterogeneidade observada tenha sido baixa ( $I^2=0\%$ ), houve viés de imprecisão e da qualidade metodológica, assim, a certeza da evidência foi baixa. A mesma matriz foi aplicada em úlceras mistas, comparando o colágeno suíno ao ácido hialurônico, e demonstrou percentual de cicatrização significativamente maior para o grupo colágeno suíno (RR=1,91; IC95%:1,16-3,14; p=0,01). A condução de novos estudos, com amostras maiores, pode aumentar a estimativa de efeito.

Na comparação biocelulose, embora quatro estudos tenham avaliado a membrana de biocelulose bacteriana, não foi possível a combinação de todos os estudos em uma única metanálise, em virtude da diversidade de comparadores, tais como: cobertura não aderente, ácidos graxos e desbridante enzimático. Foi possível a metanálise de dois estudos, os quais utilizaram como comparador a cobertura não aderente, não houve diferença significativa no percentual de cicatrização entre os grupos (RR=0,74; IC:95%:0,37-1,48; p=0,39). Embora a heterogeneidade tenha sido baixa ( $I^2=0\%$ ), na qualidade metodológica houve risco de viés global alto nos estudos e amostra reduzida.

Na comparação outras matrizes, um estudo demonstrou percentual de cicatrização significativamente maior para o grupo tratado com dez aplicações de matriz de nanofibra (RR=1,92; IC95%:1,15-3,20; p=0,01), se comparado ao grupo tratado com cobertura não aderente. Esse estudo, embora tenha tamanho amostral reduzido e tratar-se de apenas um estudo, apresentou melhor qualidade metodológica, e a certeza da evidência foi considerada moderada. Destaca-se que as

úlceras venosas, incluídas no estudo, apresentavam mais de 90% de tecido de granulação, o que pode ter contribuído para a otimização da cicatrização.

No desfecho **tempo para completar a cicatrização**, na categoria colágeno humano, um estudo avaliou a matriz colágeno humano de camada epidérmica com doze aplicações, e demonstrou maior percentual de cicatrização ao longo de 12 semanas, quando comparado ao grupo tratado com cobertura não aderente (HR=2,26; IC95%:1,25-4,10; p=0,007). A certeza da evidência foi considerada baixa, por se tratar de um único estudo, além de apresentar viés na qualidade metodológica.

Na categoria colágeno bovino, um estudo demonstrou que o percentual de cicatrização, ao longo das 24 semanas de tratamento, foi significativamente maior no grupo colágeno bovino bicamada, quando comparado ao grupo de cobertura não aderente (HR=1,54; IC95%:1,28-1,85; p=0,00001). A certeza da evidência foi considerada baixa, por se tratar de um único estudo, além de apresentar viés na qualidade metodológica.

Na categoria colágeno suíno, um estudo encontrou média de tempo para completar a cicatrização, significativamente, menor no grupo colágeno suíno (MD=-2,90; IC95%:-3,66;-2,14; p=0,00001), comparado ao grupo tratado com cobertura não aderente, em úlceras venosas e mistas, no seguimento de 8 semanas. Esse estudo não analisou as úlceras em separado. A certeza da evidência foi considerada baixa, por apresentar viés de imprecisão, além de apresentar viés na qualidade metodológica.

Na categoria biocelulose, um estudo que acompanhou todos os participantes até a cicatrização completa, sendo a última, em 126 dias, observou que a aplicação da membrana de biocelulose bacteriana demonstrou maior proporção de cicatrização, ao longo dos 126 dias de acompanhamento, tanto para o grupo de úlceras pequenas (HR=4,35; IC95%:2,35-8,07; p<0,00001) quanto para o grupo de úlceras grandes (HR=20,30; IC95%:7,18-57,36; p<0,00001), comparado ao uso de hidrocoloide. Embora esse estudo não tenha apresentado risco global de viés alto, houve imprecisão.

Dezoito estudos, desta revisão, abordaram o desfecho **redução da área**. Na maioria deles, os resultados foram apresentados de forma descritiva, em decorrência de alguns não reportarem o desvio padrão, o que impossibilitou calcular a diferença de média. Outros não apresentaram diferenças de médias com respectivo intervalo de confiança; não realizaram teste estatístico para comparar as medianas dos grupos,



intervenção e controle, ou simplesmente não realizaram testes estatísticos. Em outros, a diferença das médias não foi calculada devido à possível falta de normalidade.

Na comparação colágeno humano, um estudo demonstrou que o grupo tratado com colágeno humano, de camada dérmica, obteve taxa média de redução da área, significativamente, maior que o grupo tratado com cobertura não aderente (DM=0,67; IC 95%:0,33-1,01;  $p=0,0001$ ). A certeza na confiança desse efeito foi baixa, por se tratar de um único estudo, com tamanho amostral reduzido. Novos estudos podem impactar na confiança da estimativa de efeito.

Na comparação colágeno bovino, um estudo comparou o colágeno bovino ao alginato de cálcio e observou que a média do percentual de redução de área foi, significativamente, maior no grupo tratado com colágeno bovino (MD=25,00; IC95%:21,86-28,14;  $p=0,00001$ ), comparado ao grupo tratado com alginato de cálcio. Outro estudo comparou o colágeno bovino+celulose e observou que, ao final das 12 semanas de tratamento, a média observada no grupo colágeno bovino foi, significativamente, maior (DM=17,5; IC95%:12,45-22,55;  $p<0,00001$ ) que a média do grupo cobertura não aderente. A certeza na confiança desses efeitos foi baixa e muito baixa, por se tratar de estudos únicos, com tamanho amostral reduzido. Novos estudos podem impactar na confiança da estimativa de efeito.

Na comparação colágeno suíno, nenhum estudo abordou a redução da área. Na comparação biocelulose, um estudo comparou a membrana de biocelulose bacteriana ao grupo tratado com cobertura não aderente, e demonstrou média do percentual de redução da área, significativamente, maior no grupo tratado com membrana de biocelulose bacteriana (DM=20,00; IC95%:11,28-28,72;  $p<0,00001$ ).

Quatorze estudos, desta revisão, reportaram ao desfecho **infecção**. Realizou-se metanálise de dois estudos, com diferentes tamanhos de amostra, na comparação colágeno humano. Embora o colágeno humano de camada dérmica tenha apresentado menor percentual de infecção em relação à cobertura não aderente, não houve diferença estatística significativa (RR=0,92; IC95%:0,64-1,31;  $p=0,64$ ), com heterogeneidade baixa ( $I^2=0\%$ ). A amostra total contou com 392 participantes e poucos eventos, com certeza da evidência considerada baixa. Para as outras quatro comparações, as evidências foram insuficientes para determinar o efeito da matriz na redução do percentual de infecção.

Dezesseis estudos, desta revisão, abordaram o desfecho **dor**. Houve variabilidade na apresentação dos dados da avaliação da dor nos cinco grupos de

comparações. Destaca-se que, na comparação do colágeno bovino, em dois estudos, os participantes portadores de úlceras venosas e venosas/ mistas, tratados com a matriz de colágeno bovino+celulose, apresentaram maior percentual de dor durante a remoção do curativo, com diferença estatística significativa, respectivamente, (RR=1,25; IC95%:1,15-1,37;  $p<0,00001$ ), (RR=4,41; IC95%:3,05-6,36;  $p<0,00001$ ) se comparados aos participantes tratados com a cobertura não aderente.

Destaca-se, que esta matriz ao entrar em contato com o exsudato da ferida, forma um gel macio (GROTHIER, 2015). Embora descrito pelo fabricante como macio, há a hipótese de que ao ser removido, possa causar mais dor, dependendo da aderência no leito da ferida. A certeza da evidência foi muito baixa, por se tratar de único estudo, com amostra reduzida e risco global de viés alto. Para as outras quatro comparações, as evidências foram insuficientes para determinar o efeito da matriz, na redução da dor.

No desfecho **qualidade de vida**, dos vinte e sete estudos apenas três abordaram, nas comparações da matriz de colágeno bovino, biocelulose e outras matrizes (matriz fibra de gel de sílica) (SERENA, 2008; BROWN, 2014; COLENCI, 2017), sendo que dois estudos utilizaram instrumentos para sua medição (questionários) (BROWN, 2014; COLENCI, 2017). Houve melhora da qualidade de vida para os participantes que receberam a matriz e para os grupos tratados com cobertura não aderente e desbridante enzimático.

Uma recente revisão sistemática que sintetizou as evidências qualitativas sobre a qualidade de vida, aplicou a síntese de framework, e identificou que a dor relacionada ao tratamento, entre outros fatores como o odor e a exsudação da ferida, interferem diretamente na qualidade de vida, alterando o humor, o sono e a mobilidade; portanto, devem ser avaliados nos estudos e considerados para a decisão dos profissionais com relação ao tratamento a ser instituído para as úlceras vasculogênicas (PHILLIPS et al., 2018). Assim, considera-se um desfecho importante a ser analisado nos estudos futuros.

Com relação à **qualidade metodológica**, doze estudos apresentaram risco global de viés alto. Em decorrência das características inerentes aos produtos de matriz e do número de coberturas secundárias nos grupos intervenção e controle, houve dificuldade do mascaramento dos participantes e dos profissionais, o que influenciou na qualidade metodológica. Dessa forma, ensaios clínicos que envolvem aplicação de coberturas e agentes tópicos em feridas, nem sempre é possível o

cegamento, o que torna maior o desafio metodológico. Entretanto, nesses casos, o cegamento dos avaliadores dos desfechos, pode reduzir o risco de viés. Nesta RS, embora a maioria dos estudos tenha sido classificada como alto risco de viés, no domínio “mascaramento dos participantes e profissionais”, considerou-se como risco global de viés alto, se os estudos fossem classificados como alto risco de viés no domínio “cegamento de avaliadores do desfecho”.

Outro aspecto da qualidade metodológica é que dezenove estudos receberam financiamento, levando à incerteza do risco de viés. Ressalta-se que os custos para realização de ensaios clínicos randomizados, com feridas, são elevados e portanto, a parceria da indústria fabricante no fornecimento das tecnologias para a pesquisa, pode contribuir na redução de custos. Entretanto, é importante que, na descrição do estudo, fique claro o envolvimento ou não dos patrocinadores no planejamento e desenvolvimento do estudo. No estudo de Bianchi (2017) foi declarada a ausência de conflito de interesse e no de (ALVAREZ, 2004) os autores descreveram que os patrocinadores não participaram da condução do estudo, apesar do financiamento.

Em suma, **com relação à qualidade da evidência**, os resultados gerais refletem a incerteza da evidência em todos os desfechos analisados nesta revisão: cicatrização, tempo para completar a cicatrização, infecção, redução da área, dor e qualidade de vida dos portadores de úlceras vasculogênicas. A evidência foi considerada de baixa ou muito baixa certeza. Isso decorre do risco de viés incerto e do risco de viés global alto, na qualidade metodológica, particularmente atribuídos à ocultação da alocação, ao cegamento dos avaliadores e aos dados dos desfechos incompletos.

Na avaliação dos dados dos desfechos incompletos, ocorreram perdas em praticamente todos os estudos. Embora não exista um limite de perda de seguimento, estima-se que 10% seria um limite aceitável (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Além disso, os estudos apresentavam amostras pequenas, com poucos eventos, gerando imprecisões nas estimativas de efeitos combinados para o tratamento.

Ademais, considera-se que, em decorrência dos diferentes tipos de produtos matriz e dos diferentes tempos de seguimento, que variaram de 3 semanas a 126 dias, e dos diferentes comparadores, isso também impossibilitou o agrupamento dos estudos, o que reduziu o tamanho amostral.

Um estudo do tipo network (WESTBY et al., 2016) que objetivou avaliar qualquer tipo de coberturas e agentes tópicos na cicatrização das úlceras venosas, excluiu coberturas biológicas, inclusive alguns estudos que avaliaram a matriz de biocelulose (ALVAREZ, 2004; CAVALCANTI, 2017; COLENCI, 2017), matriz de ácido hialurônico, matriz de proteínas e colágeno suíno, analisados nesta revisão sistemática. Entretanto, assim como nesta revisão, a evidência encontrada foi de baixa certeza, em decorrência do risco de viés global alto e imprecisão dos estudos.

## 6. CONCLUSÃO

Para promover o tratamento dos portadores de úlceras vasculogênicas, é fundamental que as decisões sobre as tecnologias a serem empregadas sejam embasadas nas melhores evidências disponíveis. Nesta revisão, as evidências foram insuficientes e consideradas de muito baixa ou baixa certeza para recomendação, quanto ao efeito dos produtos de matriz, em relação a cicatrização, ao tempo para completar a cicatrização, no percentual de infecção, na redução da área, na redução da dor e na melhora da qualidade de vida. Não houve evidências que refutassem a aplicação destas tecnologias de matriz nas úlceras venosas, arteriais e mistas.

A pesquisa clínica com coberturas e agentes tópicos, em úlceras vasculogênicas, é um desafio. As perdas de seguimento são altas, o custo é elevado, a metodologia é complexa, principalmente devido aos riscos de viés metodológico (viés de seleção, desempenho, detecção e atrito), contudo, a produção científica de novos estudos, com um número amostral significativo, e uma qualidade metodológica melhor, podem aumentar a estimativa de efeito das tecnologias de matriz, neste tipo de ferida.

Esta revisão sumarizou as evidências sobre os produtos de matriz, aplicados atualmente, e contribuiu para a tomada de decisão em cada caso clínico, a partir da avaliação clínica (idade da população, tamanho e duração da úlcera, entre outros), entretanto, a experiência profissional e o conhecimento acerca de coberturas e agentes tópicos de matriz, feridas crônicas e cicatrização, são essenciais para oferecer e definir, em conjunto com o portador de lesão crônica, o tratamento mais custo-efetivo.

### 6.1 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA

É importante identificar, precocemente, as úlceras vasculogênicas que não progridam para a cicatrização, quando aplicadas terapias padronizadas habituais, para adequação da tomada de decisão quanto ao tratamento e adoção das terapias avançadas, como as tecnologias de matriz. O preparo do leito da ferida é importante antes da aplicação de qualquer tecnologia. Em alguns estudos desta revisão houve

redução da área das úlceras venosas, no período de triagem, antes da aplicação dos produtos de matriz.

A categorização dos produtos de matriz, proposta por esta revisão, com base na semelhança da composição dos produtos, poderá contribuir como instrumento norteador na decisão da prática clínica, principalmente na escolha do tipo de matriz pelo indivíduo, sendo licenciado e disponibilizado como recurso educacional aberto.

O sumário dos resultados dos ensaios clínicos, incluídos nesta revisão sistemática, demonstraram que, embora alguns produtos de matriz de colágeno, de biocelulose, sintética e de proteína suína, tenham apresentado superioridade na cicatrização, no tempo para completar a cicatrização, na redução da área e na redução da dor, as evidências ainda são limitadas ou muito limitadas, em decorrência de viés metodológico e imprecisão, levando à certeza baixa ou muito baixa, atribuídas aos estudos.

Entretanto, não houve evidências que refutassem a aplicação dessas tecnologias de matriz nas úlceras vasculogênicas. Considera-se que a realização de novos estudos poderão alterar a confiança na estimativa de efeito e, portanto, o grau de certeza destes achados e que, cabe ao profissional, em conjunto com o indivíduo decidirem sobre o uso dos produtos de matriz, conforme cada caso clínico, considerando a individualidade, as características clínicas, o contexto de cuidado, acesso e custos dessas tecnologias de matriz.

## 6.2 IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA

- A categorização dos produtos de matriz, com base na semelhança da composição dos produtos (categorias e subcategorias) é um guia para o desenvolvimento de futuros estudos. Disponibilizado como recurso educacional aberto, permite seu uso, revisão, remixe, a partir de novas descobertas científicas;

- Realizar mais pesquisas clínicas com os produtos de matriz para a produção de evidências;

- Houve variabilidade no tempo de seguimento dos estudos, com maior prevalência de 12 semanas. Sugere-se a padronização do tempo de seguimento de futuros estudos, com tecnologias de matriz para: 12 semanas, no mínimo, ou estipular um tempo de até 12 semanas e > 12 semanas;

- Para a condução de ensaios clínicos randomizados, adotar as recomendações do CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*);
- Descrever, de forma clara e concisa, nos ensaios clínicos randomizados, o detalhamento no processo de randomização e sigilo de alocação;
- Informar nos estudos, o número de registro do ECR nas plataformas, para permitir a consulta pelos pesquisadores e possíveis esclarecimentos do método;
- Os pesquisadores precisam atualizar as plataformas de registro de ensaios clínicos randomizados, com as publicações geradas das pesquisas;
- Descrever, de forma clara no estudo, se houve ou não financiamento, e se este influenciou ou não no planejamento, no desenvolvimento e nos resultados dos estudos, declarando possíveis conflitos de interesse;
- Descrever nos estudos, de forma clara, se houve cegamento dos avaliadores de desfechos. OBS.: A contratação de uma empresa terceirizada, que não seja participante do estudo e que não tenha conhecimento dos grupos tratados, para a avaliação da área das úlceras vasculogênicas pode contribuir na redução do viés no domínio “cegamento dos avaliadores de desfecho”;
- Os eventos adversos precisam estar claros no método, o que será avaliado e como, para clareza dos resultados e que viabilizem a análise e produção de evidências;
- Ao mencionar a análise de intenção de tratar, recomenda-se reportar o n em cada desfecho, ao descrevê-lo nos resultados. Assim, reduzirá a incerteza do pesquisador que está conduzindo a revisão sistemática, durante a avaliação dos resultados, principalmente, em casos de perdas de seguimento;
- Descrição das ferramentas utilizadas para a avaliação dos desfechos no método, como escalas (dor e qualidade de vida), de preferência, preconizadas por *guidelines* e apresentar nos métodos e resultados o momento da avaliação (ex.: durante a remoção da cobertura, durante a realização do curativo, após a remoção da cobertura);
- Descrever os motivos das perdas de seguimento com precisão, pois isso contribui para a redução do viés metodológico;
- Descrever o nome do laboratório que forneceu as tecnologias (intervenção e controle), para possível esclarecimento do pesquisador referente ao produto;



- Descrever, de forma clara, as co-intervenções, o procedimento de curativo e tratamento prévio aplicados nos grupos experimental e controle, nos estudos, para os grupos intervenção e controle;
- Deixar claro os critérios de inclusão e exclusão nos estudos, referente às características clínicas dos participantes e as características clínicas das úlceras vasculogênicas;
- Recomenda-se a avaliação dos desfechos dor e qualidade de vida, nos ensaios clínicos, com tecnologias de matriz e úlceras vasculogênicas, dada a importância desses para o indivíduo, e o impacto que podem causar na aceitabilidade da tecnologia;
- Desenvolver revisão sistemática sobre tecnologias de matriz que contemplem outros tipos de eventos adversos, além da infecção;
- Realizar ensaios clínicos das tecnologias de matriz com amostras significativas. Recomenda-se o cálculo do tamanho da amostra, a fim de melhorar a precisão dos resultados;
- Avaliar o desfecho qualidade de vida em ensaios clínicos randomizados futuros;
- Desenvolver estudos econômicos/custo-efetividade com os diferentes produtos de matriz.

### 6.3 LIMITAÇÕES NA REALIZAÇÃO DESTA REVISÃO SISTEMÁTICA

Durante a realização desta revisão houve alguns aspectos limitadores:

- Dificuldade de acesso a alguns estudos primários por se tratarem de publicações em forma de pôster, o que impactou no processo de avaliação do estudo;
- Dificuldade de acesso a alguns estudos primários, anteriores à década de 20, o que impossibilitou a decisão da inclusão ou não desses na revisão;
- Dificuldade da leitura de um ensaio clínico, devido às imagens dos resultados publicados não estarem com boa visibilidade;
- Dificuldade em identificar ECR já concluídos nas plataformas de ensaios clínicos, em decorrência da ausência de informações atualizadas;

- Bases de dados, como EMBASE, encontrarem-se indisponíveis para o acesso, havendo necessidade de contactar outra instituição – UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP) para a realização da estratégia de busca;
- Pouca devolutiva, por parte de alguns autores, aos e-mails enviados para esclarecimento sobre o ECR;
- Apesar da busca abrangente e ilimitada, não há garantia de que algum estudo não foi incluído.

## REFERENCIAS

ABBADE, L. P. F.; LASTORIA, S. Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. **International Journal of Dermatology**, v. 44, n. 6, p. 449–56, jun. 2005.

ADAIR, H. M. Epidermal repair in chronic venous ulcers. **British Journal of Surgery**, v. 64, n. 11, p. 800–4, 1 nov. 1977.

AFONSO, A. et al. Úlcera crônica do membro inferior — experiência com cinquenta doentes. **Angiologia e Cirurgia Vascular**, v. 9, n. 4, p. 148–53, 1 dez. 2013.

AGALE, S. V. Chronic leg ulcers: epidemiology, aetiopathogenesis, and management. **Ulcers**, v. 2013, p. 1–9, 3 abr. 2013.

AGREN, M. S.; WERTHEN, M. The Extracellular Matrix in Wound Healing: A Closer Look at Therapeutics for Chronic Wounds. **The International Journal of Lower Extremity Wounds**, v. 6, n. 2, p. 82–97, 29 jun. 2007.

ALBERTS, B. et al. **Molecular biology of the cell**. [s.l.] Garland Science, 2002.

ALVAREZ, O. Venous Ulcers Treated With a Hyaluronic Acid Extracellular Matrix and Compression Therapy: Interim Analysis of a Randomized Controlled Trial. **Wounds**, v. 29, n. 6, p. E51–E54, 2017.

ALVAREZ, O. M. Effectiveness of a biocellulose wound dressing for the treatment of chronic venous leg ulcer: Results of a single center randomized study involving 24 patients. **Wounds**, v. 16, n. 7, p. 224–233, 2004.

ALVAREZ, O. M. An RCT to compare a bio-cellulose wound dressing with a non-adherent dressing in VLU. **Journal of wound care**, v. 21, n. 9, p. 448–53, 2012.

ANVISA. **Registro ANVISA nº 80591940001 - Nanoskin Curativo** Brasília Agência Nacional de Vigilância Sanitária, , 2019a. Disponível em: <<https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisald=80591940001>>. Acesso em: 9 abr. 2019

ANVISA. **Registro ANVISA nº 80177640001 - Biocure** Brasília Agência Nacional de Vigilância Sanitária, , 2019b. Disponível em: <<https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisald=80177640001>>. Acesso em: 9 abr. 2019

APOLLONIO, A. et al. A large Italian observational multicentre study on vascular ulcers of the lower limbs (Studio Ulcere Vascolari). **International Wound Journal**, v. 13, n. 1, p. 27–34, fev. 2016.

AROMATARIS, E.; MUNN, Z. **Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual**. 4. ed. South Australia: The Joanna Briggs Institute, 2017.

AUGER, F.; GERMAIN L. **Treatment of Cutaneous Ulcers With a Novel Biological Dressing - Full Text View - ClinicalTrials.gov**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00207818>>. Acesso em: 9 abr. 2019.

AUNG, B. J. Does a new cellulose dressing have potential in chronic wounds? **Podiatry Today**, v. 17, n. 3, p. 20–6, 2004.

AWMA. **Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for Prevention and Management of Venous Leg Ulcers - New Zealand Wound Care Society**. Disponível em: <<https://www.nzwcs.org.nz/who-we-are/leg-ulcer-advisory-group/48-clinical-practice-guideline-for-prevention-and-management-of-venous-leg-ulcers>>. Acesso em: 8 abr. 2019.

BADYLAK, S. F. et al. Small intestinal submucosa as a large diameter vascular graft in the dog. **The Journal of surgical research**, v. 47, n. 1, p. 74–80, jul. 1989.

BARBER, C. et al. **Bioengineered skin substitutes for the management of wounds: a systematic review** **Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]** York Centre for Reviews and Dissemination (UK), 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK72958/>>. Acesso em: 9 abr. 2019

BARCELOS, A. C. F. DE et al. Manifestações Dermatológicas da Insuficiência Venosa Crônica. **Cadernos Brasileiros de Medicina**, v. 27, n. 3, p. 1–58, 29 jan. 2015.

BASMAJI, P. NANOSKIN ® for medical applications innovative. **NTSI Nanotec**, v. 3, p. 193–6, 2011.

BAUM, C. L.; ARPEY, C. J. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. **Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 31, n. 6, p. 674–86; discussion 686, jun. 2005.

BIANCHI, C. et al. A multicentre randomised controlled trial evaluating the efficacy of dehydrated human amnion / chorion membrane ( EpiFix ® ) allograft for the treatment of venous leg ulcers. p. 1–9, 2017.

BIANCHI, C. A multicentre randomised controlled trial evaluating the efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane (EpiFix ®) allograft for the treatment of venous leg ulcers. **International Wound Journal**, v. 1, n. 14, p. 1–9, 2017.

BOURBOULIA, D.; STETLER-STEVENSON, W. G. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. **Seminars in Cancer Biology**, v. 20, n. 3, p. 161–168, jun. 2010.

BOUZA, C.; MUNOZ, A.; AMATE, J. M. Efficacy of modern dressings in the treatment of leg ulcers: A systematic review. **Wound Repair and Regeneration**, v. 13, n. 3, p. 218–29, maio 2005.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**. [s.l: s.n.].

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Metodológicas Sistema GRADE- manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde**. Brasília: [s.n.].

BROWN-ETRIS, M.; CUTSHALL, W. D.; HILES, M. C. PART I: A New Biomaterial Derived from Small Intestine Submucosa and Developed into a Wound Matrix Device | Wounds Research. **Wounds**, v. 14, n. 4, p. 150–166, 2002.

BROWN, A. Randomized standard-of-care-controlled trial of a silica gel fibre matrix in the treatment of chronic venous leg ulcers. **Eur J dermatol**, v. 24, n. 2, p. 210–6, 2014.

CACICEDO, M. L. et al. Progress in bacterial cellulose matrices for biotechnological applications. **Bioresource Technology**, v. 213, p. 172–180, ago. 2016.

CAETANO, K. S. et al. Eficácia da fototerapia associada à sulfadiazina de prata no tratamento de úlceras venosas crônicas TT - Efficacy of the phototherapy associated with silver sulphadiazine in the treatment of chronic venous ulcers. **Fisioter. Bras**, v. 10, n. 6, p. 388–394, 2009.

CARTER, M. J. et al. Cost-effectiveness of three adjunct cellular/tissue-derived products used in the management of chronic venous leg ulcers. **Value in Health**, v. 17, n. 8, p. 801–13, dez. 2014.

CARVALHO, A. C. A. DE et al. Estratégias regenerativas da bioengenharia tecidual e aspectos éticos. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 9, n. 1, p. 20, 18 nov. 2010.

CAVALCANTI, L. M. Eficácia da membrana de celulose bacteriana no tratamento de úlceras venosas de membros inferiores: estudo randomizado e controlado. **Rev Col Bras Cir**, v. 44, n. 1, p. 72–80, 2017.

CHALONER, D.; FLETCHER, M. Clinical trials comparing dressings. **Nursing Standart**, v. 7, n. 7, p. 9–11, 1992.

CHANG, D. W. et al. Can a Tissue-Engineered Skin Graft Improve Healing of Lower Extremity Foot Wounds after Revascularization ? **Tissue-engineered skin grafting**, v. 14, n. 1, p. 44–9, 2000.

CHEN, W. Y.; ABATANGELO, G. Functions of hyaluronan in wound repair. **Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society**, v. 7, n. 2, p. 79–89, 1999.

CHICONE, G.; DE CARVALHO, V. F.; PAGGIARO, A. O. Use of Oxidized Regenerated Cellulose/Collagen Matrix in Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review. **Advances in skin & wound care**, v. 31, n. 2, p. 66–71, fev. 2018.

COERPER, S. et al. Fifty percent area reduction after 4 weeks of treatment is a reliable indicator for healing—analysis of a single-center cohort of 704 diabetic patients. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 23, n. 1, p. 49–53, jan. 2009.

COLENCI, R. **Biomembrana de celulose versus curativo com colagenase no tratamento de úlceras venosas crônicas: ensaio clínico randomizado, aberto e controlado**. [s.l.] Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, 2017.

COLLINS, L.; SERAJ, S. Diagnosis and treatment of venous ulcers. **American family physician**, v. 81, n. 8, p. 989–96, 15 abr. 2010.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM COFEN. Resolução nº 567/2018. Regulamenta a atuação da equipe de enfermagem no cuidado aos pacientes com feridas. . 29 jan. 2018, p. 112.

COOPER, G.; HAUSMAN, R. **The Cell: A molecular Approach**. Sunderland: Sinauer Associates, 2000.

CRIQUI, M. H.; ABOYANS, V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. **Circulation Research**, v. 116, n. 9, p. 1509–1526, 24 abr. 2015.

CULLEN, B. et al. The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 34, n. 12, p. 1544–1556, 2002.

DAVIS, G. E. et al. Regulation of Tissue Injury Responses by the Exposure of Matricryptic Sites within Extracellular Matrix Molecules. **The American Journal of Pathology**, v. 156, n. 5, p. 1489–1498, maio 2000.

DEMLING, R. H. Small intestinal submucosa wound matrix and full-thickness venous ulcer: Preliminary results. **Wounds**, v. 16, n. 1, p. 18–22, 2004.

DERMASCIENTES. **AMNIOEXCEL | Derma Sciences** Plainsboro Committed to carrying for those, , 2019. Disponível em: <<http://www.dermasciences.com/amnioexcel>>. Acesso em: 9 abr. 2019

DICKINSON, L. E.; GERECHT, S. Engineered Biopolymeric Scaffolds for Chronic Wound Healing. **Frontiers in Physiology**, v. 7, 5 ago. 2016.

DIECKMANN, C. et al. Regenerative medicine in dermatology: biomaterials, tissue engineering, stem cells, gene transfer and beyond. **Experimental Dermatology**, v. 19, n. 8, p. 697–706, 9 jun. 2010.

DINI, V. Improvement of periulcer skin condition in venous leg ulcer patients: Prospective, randomized, controlled, single-blinded clinical trial comparing a biosynthetic cellulose dressing with a foam dressing. **Advances in skin&wound care**, v. 26, n. 8, p. 352–59, 2013.

EKLÖF, B. et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. **Journal of Vascular Surgery**, v. 40, n. 6, p. 1248–52, dez. 2004.

EL-HOSEN, S. M. et al. Natural ECM-Bacterial Cellulose Wound Healing—Dubai Study. **Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology**, v. 06, n. 04, p. 237–246, 2015.

ELLIOTT, R. A.; HOEHN, J. G. Use of commercial porcine skin for wound dressings. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 52, n. 4, p. 401–5, out. 1973.

FALANGA, V. et al. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. **Arch dermatol**, v. 134, n. 3, p. 293–300, mar. 1998.

FALANGA, V.; EAGLSTEIN, W. H. The “trap” hypothesis of venous ulceration. **Lancet (London, England)**, v. 341, n. 8851, p. 1006–8, 17 abr. 1993.

FEDERMAN, D. G. et al. Wound Healing Society 2014 Update on Guidelines for Arterial Ulcers. **Wound Rep Reg**, v. 24, p. 1–27, 2014.

FERNANDEZ, R. et al. Water for wound cleansing. In: **Cochrane Database of Systematic Reviews**. [s.l.: s.n.]. p. 1–30.

FERREIRA, M. C. et al. Substitutos cutâneos: conceitos atuais e proposta de classificação. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 26, n. 4, p. 696–702, dez. 2011.

FLAXMAN, B. A.; LUTZNER, M. A.; VAN SCOTT, E. J. Ultrastructure of cell attachment to substratum in vitro. **The Journal of cell biology**, v. 36, n. 2, p. 406–10, fev. 1968.

FOGH, K.; NIELSEN, C. B.; DAM, W. Effect of amelogenin ECM protein on the healing of chronic leg ulcers with atrophie blanche. **Journal of Wound Care**, v. 21, n. 12, p. 612–614, dez. 2012.

FRADE, M. A. C. The vegetal biomembrane in the healing of chronic. **Anais Brasileiros de dermatologia**, v. 87, n. 1, p. 45–51, 2012.

FRANKS, P. J. et al. Management of Patients With Venous Leg Ulcers: Challenges and Current Best Practice. **Journal of Wound Care**, v. 25, n. Sup6, p. S1–S67, jun. 2016.

FRANTZ, C.; STEWART, K. M.; WEAVER, V. M. The extracellular matrix at a glance. **Journal of Cell Science**, v. 123, n. 24, p. 4195–4200, 15 dez. 2010.

FRYKBERG, R. G.; BANKS, J. Challenges in the treatment of chronic wounds. **Advances in Wound Care**, v. 4, n. 9, p. 560–82, 1 set. 2015.

FU, L.; ZHANG, J.; YANG, G. Present status and applications of bacterial cellulose-based materials for skin tissue repair. **Carbohydrate Polymers**, v. 92, n. 2, p. 1432–1442, 15 fev. 2013.

GHATAK, S. et al. Roles of Proteoglycans and Glycosaminoglycans in Wound Healing and Fibrosis. **International Journal of Cell Biology**, v. 2015, p. 1–20, 10 set. 2015.

GHAURI, A. S. et al. The diagnosis and management of mixed arterial/venous leg ulcers in community-based clinics. **European journal of vascular and endovascular surgery**, v. 16, n. 4, p. 350–5, out. 1998.

GOLDMAN, M. P. My Sclerotherapy Technique for Telangiectasia and Reticular Veins. **Dermatologic Surgery**, v. 36, n. Sup 2, p. 1040–1045, jun. 2010.

GONZALEZ, A. C. DE O. et al. Wound healing - A literature review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 5, p. 614–20, out. 2016.



GRAVES, N.; ZHENG, H. The prevalence and incidence of chronic wounds: a literature review. **Practice & Research**, v. 22, n. 1, p. 4–12, 2014.

GREEN, H.; KEHINDE, O.; THOMAS, J. Growth of cultured human epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 76, n. 11, p. 5665–8, nov. 1979.

GREEN, J. et al. The impact of chronic venous leg ulcers: a systematic review. **Journal of Wound Care**, v. 23, n. 12, p. 601–612, 2 dez. 2014.

GREER, N. et al. **Advanced Wound Care Therapies for Non-Healing Diabetic, Venous, and Arterial Ulcers: A Systematic Review [Internet]** **Annals of Internal Medicine** Department of Veterans Affairs, , 1 nov. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Greer+N%2C+Foman+N%2C+Dorrian+J%2C+et+al.+Advanced+Wound+Care+Therapies+for+Non-Healing+Diabetic%2C+Venous%2C+and+Arterial+Ulcers>>. Acesso em: 27 set. 2013

GREY, J. E.; HARDING, K. G.; ENOCH, S. Venous and arterial leg ulcers. **BMJ**, v. 332, n. 7537, p. 347–50, 9 fev. 2006.

GRILLO, H. C.; MCKHANN, C. F. The acceptance and evolution of dermal homografts freed of viable cells. **Transplantation**, v. 2, p. 48–59, jan. 1964.

GROTHIER, L. **Understanding the use of collagen/oxidised regenerated cellulose dressings** Wounds London Wounds International Ltd., , 2015. Disponível em: <<https://www.woundsinternational.com/resources/details/understanding-the-use-of-collagenoxidised-regenerated-cellulose-dressings>>. Acesso em: 9 abr. 2019

GROUP ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. **British National Formulary (BNF)**. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2013.

GRZELA, T.; KREJNER, A.; LITWINIUK, M. Matrix metalloproteinases in the wound microenvironment: therapeutic perspectives. **Chronic Wound Care Management and Research**, v. 2016, n. 3, p. 29, 29 mar. 2016.

HALL, J. et al. Point prevalence of complex wounds in a defined United Kingdom population. **Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society**, v. 22, n. 6, p. 694–700, nov. 2014.

HAMPTON, S. Jobst® UlcerCARE™ compression hosiery for venous leg ulcers. **British Journal of Community Nursing**, v. 8, n. 6, p. 279–283, jun. 2003.

HARDING, K. A prospective, multicentre, randomised controlled study of human fibroblast-derived dermal substitute (Dermagraft) in patients with venous leg ulcers. **International Wound Journal**, v. 132, n. 10, p. 132–137, 2013.

HEDAYATI, N. et al. Management of mixed arterial venous lower extremity ulceration: A review. **Vascular Medicine**, v. 20, n. 5, p. 479–486, 23 out. 2015.

HEFTON, J. M. et al. Grafting of skin ulcers with cultured autologous epidermal cells. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 14, n. 3, p. 399–405, mar. 1986.

HELLSTRÖM, A. et al. Leg ulcers in older people: a national study addressing variation in diagnosis, pain and sleep disturbance. **BMC geriatrics**, v. 16, n. 25, p. 1–9, 21 jan. 2016.

HERBER, O. R.; SCHNEPP, W.; RIEGER, M. A. A systematic review on the impact of leg ulceration on patients' quality of life. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 5, n. 1, p. 44, 25 dez. 2007.

HEYER, K. et al. Epidemiology of chronic wounds in Germany: Analysis of statutory health insurance data. **Wound Repair and Regeneration**, v. 24, n. 2, p. 434–42, mar. 2016.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)**. London: The Cochrane Collaboration, , 2011.

HODDE, J. P. et al. Vascular endothelial growth factor in porcine-derived extracellular matrix. **Endothelium : journal of endothelial cell research**, v. 8, n. 1, p. 11–24, 2001.

HODDE, J. P.; HILES, M. Bioactive FGF-2 in Sterilized Extracellular Matrix. **Wounds: a compendium of clinical research and practice**, v. 5, n. 13, p. 195–201, 2001.

HUGHES, O. B. et al. A review of cellular and acellular matrix products: indications, techniques, and outcomes. **Plast**, v. 138, n. 3 Suppl, p. 138S–47S, 1 set. 2016.

HUMPHREYS, M. L. et al. Management of mixed arterial and venous leg ulcers. **British Journal of Surgery**, v. 94, n. 9, p. 1104–07, set. 2007.

IORIO, V.; TROUGHTON, L. D.; HAMILL, K. J. Laminins: Roles and Utility in Wound Repair. **Advances in Wound Care**, v. 4, n. 4, p. 250–63, 1 abr. 2015.

IQBAL, A. et al. Management of chronic non-healing wounds by hirudotherapy. **World journal of plastic surgery**, v. 6, n. 1, p. 9–17, jan. 2017.

JAWAID, M.; BOUFI, S.; KHALIL, A. **Cellulose-reinforced nanofibre composites : production, properties and applications**. [s.l.] Woodhead Publishing, 2017.

JESCHKE, M. G. et al. Effect of oxidized regenerated cellulose/collagen matrix on dermal and epidermal healing and growth factors in an acute wound. **Wound Repair and Regeneration**, v. 13, n. 3, p. 324–331, maio 2005.

JONES, J.; NELSON, E. **Skin grafting for venous leg ulcers** **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2013. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001737.pub3/epdf/standard>>

KELECHI, T. J. et al. A randomized, investigator-blinded, controlled pilot study to evaluate the safety and efficacy of a poly-N-acetyl glucosamine-derived membrane

material in patients with venous leg ulcers. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 66, n. 6, p. e209-15, jun. 2012.

KRISHNAMOORTHY, L. The clinical and histological effects of Dermagraft® in the healing of chronic venous leg ulcers. **Phlebology**, v. 18, n. 1, p. 12–22, 2003.

LABAT-ROBERT, J.; BIHARI-VARGA, M.; ROBERT, L. Extracellular matrix. **FEBS letters**, v. 268, n. 2, p. 386–93, 1 ago. 1990.

LANTIS, J. et al. The influence of patient and wound variables on healing of venous leg ulcers in a randomized controlled trial of growth-arrested allogeneic keratinocytes and fibroblasts. **Journal of Vascular Surgery**, v. 58, n. 2, p. 433–439, 2013.

LENSELINK, E. A. Role of fibronectin in normal wound healing. **International Wound Journal**, v. 12, n. 3, p. 313–6, jun. 2015.

LI, J. et al. A comparison between platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronate acid on the healing of cartilage defects. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, 2014.

LIGI, D. et al. Chronic venous disease – Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1862, n. 10, p. 1964–1974, 1 out. 2016.

LOHMANN & RAUSCHER GROUP. **Suprasorb X |HydroBalance Wound Dressing** Amtsgericht Montabaur Lohmann & Rauscher International, , 2019. Disponível em: <<https://www.lohmann-rauscher.com/en/products/wound-care/modern-wound-care/suprasorb-x/>>. Acesso em: 8 abr. 2019

LORENTI, A. Wound Healing: From Epidermis Culture to Tissue Engineering. **CellBio**, v. 01, n. 02, p. 17–29, 2012.

MADSEN, S. M. et al. Bacterial colonization and healing of venous leg ulcers. **APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica**, v. 104, n. 12, p. 895–9, dez. 1996.

MARSTON, W. et al. Wound healing society 2015 update on guidelines for venous ulcers. **Wound Repair and Regeneration**, v. 24, n. 1, p. 136–144, jan. 2016.

MARSTON, W. A. et al. Healing rates and cost efficacy of outpatient compression treatment for leg ulcers associated with venous insufficiency. **Journal of vascular surgery**, v. 30, n. 3, p. 491–8, set. 1999.

MAST, B. A.; SCHULTZ, G. S. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. **Wound Repair and Regeneration**, v. 4, n. 4, p. 411–20, out. 1996.

MCDANIEL, H. B. et al. Recurrence of chronic venous ulcers on the basis of clinical, etiologic, anatomic, and pathophysiologic criteria and air plethysmography. **Journal of vascular surgery**, v. 35, n. 4, p. 723–8, abr. 2002.

MIMEDX. **EpiFix: bioactive tissue matrix allograft** Marietta MiMedx Group, Inc, , 2019. Disponível em: <<https://mimedx.com/epifix/>>. Acesso em: 7 abr. 2019

MISRA, D. P.; AGARWAL, V. Systematic Reviews: challenges for their justification, related comprehensive searches, and implications. **Journal of Korean Medical Science**, v. 33, n. 12, p. e92, 19 mar. 2018.

MÖLNLYCKE HEALTH CARE. **Xelma Dressings Datacard** Surgical Materials Testing Lab, , 2014. Disponível em: <<http://www.dressings.org/Dressings/xelma>>. Acesso em: 7 abr. 2019

MOORE, Z. et al. MANAGING WOUNDS AS A TEAM. **Journal of wound care**, v. 22, n. 5, p. 35, 2014.

MOSTI, G.; IABICHELLA, M. L.; PARTSCH, H. Compression therapy in mixed ulcers increases venous output and arterial perfusion. **Journal of Vascular Surgery**, v. 55, n. 1, p. 122–128, jan. 2012.

MOSTOW, E. N. et al. Effectiveness of an extracellular matrix graft (OASIS Wound Matrix) in the treatment of chronic leg ulcers: A randomized clinical trial. **Journal of vascular surgery**, v. 41, n. 5, p. 837–43, maio 2005.

NASCIMENTO, M. H. M. DO et al. Hidrogéis a base de ácido hialurônico e quitosana para engenharia de tecido cartilaginoso. **Polímeros**, v. 26, n. 4, p. 360–70, 8 dez. 2016.

NATARAJ, C. et al. Extracellular wound matrices: novel stabilization and sterilization method for collagen-based biologic wound dressings. **Wounds : a compendium of clinical research and practice**, v. 19, n. 6, p. 148–56, jun. 2007.

NELSON, E. A.; ADDERLEY, U. Venous leg ulcers. **BMJ clinical evidence**, v. 2016, 15 jan. 2016.

NELZÉN, O.; BERGQVIST, D.; LINDHAGEN, A. Long-term prognosis for patients with chronic leg ulcers: a prospective cohort study. **European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery**, v. 13, n. 5, p. 500–8, maio 1997.

NEUMANN, M. et al. **Evidence Based S3-Guideline for Diagnostics and Treatment of Venous Leg Ulcers**. Berlim: [s.n.].

NICE. **Overview: EpiFix for chronic wounds**. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/advice/mib139>>. Acesso em: 8 abr. 2019.

NICHOLAS, M. N.; JESCHKE, M. G.; AMINI-NIK, S. Methodologies in creating skin substitutes. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 73, n. 18, p. 3453–3472, 6 set. 2016.

NORMAN, P. E.; EIKELBOOM, J. W.; HANKEY, G. J. Peripheral arterial disease: prognostic significance and prevention of atherothrombotic complications. **The Medical journal of Australia**, v. 181, n. 3, p. 150–4, 2 ago. 2004.

NUBE, V. et al. Hard-to-heal diabetes-related foot ulcers: current challenges and future prospects. **Chronic Wound Care Management and Research**, v. Volume 3, p. 133–146, 9 nov. 2016.

O'CONNORS, J.; MULLIKEN, S. B.-S. Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells. **Lancet (London, England)**, v. 1, n. 8211, p. 75–8, 10 jan. 1981.

O'DONNELL, T. F. et al. Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. **Journal of Vascular Surgery**, v. 60, n. 2, p. 3S-59S, ago. 2014.

O'DONNELL, T. F.; LAU, J. A systematic review of randomized controlled trials of wound dressings for chronic venous ulcer. **Journal of Vascular Surgery**, v. 44, n. 5, p. 1118–25, nov. 2006.

O'MEARA, S. et al. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2014, n. 1, p. CD003557, 10 jan. 2014.

O'ROURKE, D. et al. **Regional wound care clinical practice guidelines: venous, arterial, and mixed lower leg ulcer**, 2011. Disponível em: <<http://www.wrha.mb.ca/extranet/eipt/files/eipt-013-005.pdf>>. Acesso em: 5 mar. 2019

O'ROURKE. **Regional wound care clinical practice guidelines glossary**, 2012. Disponível em: <<http://www.wrha.mb.ca/extranet/eipt/files/EIPT-013-009.pdf>>. Acesso em: 8 abr. 2019

OLIN, J. W. et al. Medical costs of treating venous stasis ulcers: evidence from a retrospective cohort study. **Vascular Medicine**, v. 4, n. 1, p. 1–7, 15 fev. 1999.

OMAR, A. A. Treatment of venous leg ulcers with Dermagraft. **Eur J Vasc Endovasc Surg**, v. 672, p. 666–672, 2004.

ORGANOGENESIS. **Apligraf: What is Apligraf?**United StatesNovartis, , 2010. Disponível em: <[http://www.apligraf.com/professional/what\\_is\\_apligraf/index.html](http://www.apligraf.com/professional/what_is_apligraf/index.html)>. Acesso em: 7 abr. 2019

ORGANOGENESIS. **Chronic, stalled wound biology: Adding Dermagraft helps to reestablish the dermal bed**United StatesUnited States Healthcare Providers, , 2013. Disponível em: <<http://www.dermagraft.com/composition/>>. Acesso em: 7 abr. 2019

PARKER, C. N. et al. Risk factors for delayed healing in venous leg ulcers: a review of the literature. **International Journal of Clinical Practice**, v. 69, n. 9, p. 967–977, set. 2015.

PARSHLEY, M. S.; SIMMS, H. S. Cultivation of adult skin epithelial cells (chicken and human) in vitro. **American Journal of Anatomy**, v. 86, n. 2, p. 163–189, 1 mar. 1950.

PERRIN, M.; LUGLI, M.; MALETI, O. Management of mixed arterial and venous lower leg ulcers. **Phlebology**, v. 20, n. 3, p. 133–35, 2013.

PERSOON, A. et al. Leg ulcers: a review of their impact on daily life. **Journal of clinical nursing**, v. 13, n. 3, p. 341–54, mar. 2004.

PETZ, F. DE F. C. et al. Effectiveness of extracellular matrix dressings and topical agents in the treatment of leg ulcers: a systematic review protocol. **JBI Database System Rev Implement**, v. 16, n. 5, p. 1153–1160, 2018.

PHILLIPS, P. et al. A systematic review of qualitative research into people's experiences of living with venous leg ulcers. **Journal of Advanced Nursing**, v. 74, n. 3, p. 550–563, mar. 2018.

PORTER, J. M.; MONETA, G. L. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. **Journal of vascular surgery**, v. 21, n. 4, p. 635–45, abr. 1995.

RAFFETTO, J. D. Pathophysiology of wound healing and alterations in venous leg ulcers-review. **Phlebology: The Journal of Venous Disease**, v. 31, n. 1\_suppl, p. 56–62, 25 mar. 2016.

RAGNARSON TENNVALL, G.; HJELMGREN, J. Annual costs of treatment for venous leg ulcers in Sweden and the United Kingdom. **Wound Repair and Regeneration**, v. 13, n. 1, p. 13–8, 17 jan. 2005.

REVMAN. **RevMan 5.3 (Computer program)** Copenhagen The Cochrane Collaboration, , 2015. Disponível em: <<https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5/revman-5-download>>. Acesso em: 9 abr. 2019

RHEINWALD, J. G.; GREEN, H. Growth of cultured mammalian cells on secondary glucose sources. **Cell**, v. 2, n. 4, p. 287–93, ago. 1974.

RHEINWALD, J. G.; GREEN, H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. **Cell**, v. 6, n. 3, p. 331–43, nov. 1975.

RICARD-BLUM, S. The collagen family. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 3, n. 1, p. 1–19, 1 jan. 2011.

ROMANELLI, M. OASIS wound matrix versus Hyaloskin in the treatment of difficult-to-heal wounds of mixed arterial/venous aetiology. **Int Wound J**, v. 4, n. 1, p. 3–7, mar. 2007.

ROMANELLI, M. et al. Effect of amelogenin extracellular matrix protein and compression on hard-to-heal venous leg ulcers: follow-up data. **Journal of Wound Care**, 2008.

ROMANELLI, M. The use of a collagen matrix in hard-to-heal venous leg ulcers. **Journal of wound care**, v. 24, n. 11, p. 543–7, 2015.

ROMANELLI, M. Difficult-to-heal wounds of mixed arterial/venous and venous etiology: a cost-effectiveness analysis of extracellular matrix. **Clinicoeconomics and outcomes research**, v. 8, p. 153–61, maio 2016.

ROMANELLI, M.; DINI, V.; BERTONE, M. S. Randomized Comparison of OASIS Wound Matrix versus Moist Wound Dressing in the Treatment of Difficult-to-Heal



Wounds of Mixed Arterial / Venous Etiology. **Advances in Skin & Wound Care**, v. 23, n. 1, p. 34–38, jan. 2010.

SAGE, E. H. Regulation of interactions between cells and extracellular matrix: a command performance on several stages. **The Journal of clinical investigation**, v. 107, n. 7, p. 781–3, abr. 2001.

SALVETTI, M. DE G. et al. Prevalence of pain and associated factors in venous ulcer patients. **Revista Dor**, v. 15, n. 1, p. 17–20, 2014.

SANT'ANA, S. M. S. C. et al. Úlceras venosas: caracterização clínica e tratamento em usuários atendidos em rede ambulatorial. **Rev Bras Enferm**, v. 4, n. 65, 2012.

SCHONFELD, W. H. et al. An economic assessment of Apligraf (Graftskin) for the treatment of hard-to-heal venous leg ulcers. **Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society**, v. 8, n. 4, p. 251–7, 2000.

SCHULTZ, G. S. et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. **Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society**, v. 11 Suppl 1, p. S1–28, mar. 2003.

SCHULTZ, G. S.; LADWIG, G.; WYSOCKI, A. **Extracellular matrix: review of its roles in acute and chronic wounds** *World Wide Wounds*, 2005. Disponível em: <<http://www.worldwidewounds.com/2005/august/Schultz/Extrace-Matric-Acute-Chronic-Wounds.html>>. Acesso em: 5 mar. 2019

SCHULTZ, G. S.; WYSOCKI, A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. **Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society**, v. 17, n. 2, p. 153–62, mar. 2009.

SCOTTON, M. F.; MIOT, H. A.; ABBADE, L. P. F. Factors that influence healing of chronic venous leg ulcers: a retrospective cohort. **An Bras Dermatol**, v. 89, n. 3, p. 414–422, 2014.

SERENA, T. E. **Cryopreserved bilayered cellarmatrix (Orcel) is superior to standard of care in the treatment of venous ulcers: results of a prospective RANDOMIZED, CONTROLLED MULTI CENTER CLINICAL TRIAL**. [s.l: s.n.].

SERENA, T. E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial evaluating the use of dehydrated human amnion/chorion membrane allografts and multilayer compression therapy vs. multilayer compression therapy alone in the treatment of venous leg ulcers. **Wound repair and regeneration**, v. 22, p. 688–93, 2014.

SHEEHAN, P. et al. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. **Diabetes care**, v. 26, n. 6, p. 1879–82, jun. 2003.



SKALAK, R.; FOX, C. F. Tissue engineering : proceedings of a workshop held at Granlibakken, Lake Tahoe, California. In: SKALAK, R.; FOX, C. F. (Eds.). . **UCLA symposia on molecular and cellular biology**. New York: Liss, 1988. p. 343.

SLEZAK, A. Evaluation of the efficiency of venous leg ulcer treatment with a membrane dressing. **Medical engineering&physics**, v. 26, p. 53–60, 2004.

SMEETS, R. Effect of oxidised regenerated cellulose / collagen matrix on proteases in wound exudate of patients with chronic venous ulceration. **Int Wound J.**, v. 5, n. 2, p. 195–203, 2008.

SNYDER, D. L.; SULLIVAN, N.; SCHOELLES, K. M. **Skin substitutes for treating chronic wounds**Agency for Healthcare Research and QualityAgency for Healthcare Research and Quality (US), , 18 dez. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356454>>. Acesso em: 5 mar. 2019

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E DE CIRURGIA VASCULAR. **Cirurgia Endovascular - SBACV**, 2016. Disponível em: <<http://www.sbacv.com.br/artigos/medicos/cirurgia-endovascular>>. Acesso em: 9 abr. 2019

SOLDEVILLA, J. et al. Epidemiology of chronic wounds in Spain: results of the first national studies on pressure and leg ulcer prevalence wounds research. **WOUNDS**, v. 18, n. 8, p. 213–26, 2006.

SUKEKAVA, F. S.; LINARD, M. M. S.; RAGGHianti, L. ENSAIOS CLÍNICOS MULTICÊNTRICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA Multi-center clinical trials: a literature review. **Periodontia**, v. 28, n. 1, p. 26–30, 2008.

TORRES, F. G.; COMMEAUX, S.; TRONCOSO, O. P. Biocompatibility of bacterial cellulose based biomaterials. **Journal of functional biomaterials**, v. 3, n. 4, p. 864–78, 5 dez. 2012.

TRENGOVE, N. J. et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. **Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society**, v. 7, n. 6, p. 442–52, 1999.

TROXLES, M.; VOWDEN, K.; VOWDEN, P. **Integrating adjunctive therapy into practice: the importance of recognising ‘hard-to-heal’ wounds**SMTL, , 2006. Disponível em: <<http://www.worldwidewounds.com/2006/december/Troxler/Integrating-Adjunctive-Therapy-Into-Practice.html>>. Acesso em: 9 abr. 2019

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Orcel: Summary of safety and effectiveness Data**Silver SpringFDA, , 2001. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p010016.pdf>>. Acesso em: 8 abr. 2019

VALENCIA, I. C. et al. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 44, n. 3, p. 401–424, mar. 2001.

VELASCO, M. Diagnostic and treatment of leg ulcers. **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)**, v. 102, n. 10, p. 780–90, 1 dez. 2011.

VIN, F. The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. **Journal of wound care**, v. 11, n. 9, p. 335–341, 2002.

VOWDEN, P. The effect of amelogenins (Xelma) on hard-to-heal venous leg ulcers. **Wound Rep Reg**, v. 14, n. 3, p. 240–246, 28 jun. 2006.

VOWDEN, P. **Leg ulcers: assessment and management** *Indep Nurse*, nov. 2010. Disponível em: <http://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/indn.2010.22.11.79893>

VOYTIK-HARBIN, S. L. et al. Identification of extractable growth factors from small intestinal submucosa. **Journal of cellular biochemistry**, v. 67, n. 4, p. 478–91, 15 dez. 1997.

WESTBY, M. J. et al. Protease-modulating matrix treatments for healing venous leg ulcers. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2015, n. 12, 15 dez. 2016.

WISE, S. G.; MITHIEUX, S. M.; WEISS, A. S. Engineered Tropoelastin and Elastin-Based Biomaterials. **Advances in protein chemistry and structural biology**, v. 78, p. 1–24, 2009.

WITTENS, C. et al. Editor's Choice – Management of Chronic Venous Disease. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, v. 49, n. 6, p. 678–737, jun. 2015.

WLASCHEK, M.; SCHARFFETTER-KOCHANKE, K. Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. **Wound Repair and Regeneration**, v. 13, n. 5, p. 452–61, set. 2005.

WOUND, OSTOMY, AND C. N. S. (WOCN). **Guideline for management of wounds in patients with lower-extremity venous disease. | National Guideline Clearinghouse**. [s.l: s.n.].

WOUNDS INTERNATIONAL. **Acellular matrices for the treatment of wounds - Wounds International** Wounds International Ltd., 2010. Disponível em: <https://www.woundsinternational.com/resources/details/acellular-matrices-treatment-wounds>. Acesso em: 8 abr. 2019

WOUNDSOURCE. **OASIS® Wound Matrix**. Disponível em: <https://www.woundsource.com/print/product/oasis-wound-matrix>. Acesso em: 7 abr. 2019.

WU, S. et al. Oxidized Regenerated Cellulose/Collagen Dressings. **Advances in Skin & Wound Care**, v. 30, n. 11S Suppl 1, p. S1–S18, nov. 2017.

WYSOCKI, A. B.; STAIANO-COICO, L.; GRINNELL, F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. **The Journal of investigative dermatology**, v. 101, n. 1, p. 64–8, jul. 1993.

XIE, T. et al. The venous ulcer continues to be a clinical challenge: an update. **Burns & Trauma**, v. 6, n. 1, p. 18, 15 dez. 2018.

XYLOS INC. **XCell: superior clinical and economic results in the management of chronic wound**. Disponível em: <[www.medline.com](http://www.medline.com)>. Acesso em: 8 abr. 2019.

YUKSEL, E. et al. Challenges in Soft Tissue Engineering. **Seminars in Plastic Surgery**, v. 19, n. 03, p. 261–270, ago. 2005.

## APÊNDICE 1- REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUIDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

1. ALVAREZ, O. Venous Ulcers Treated With a Hyaluronic Acid Extracellular Matrix and Compression Therapy: Interim Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Wounds*, v. 29, n. 6, p. E51–E54, 2017.
2. ALVAREZ, O. M. Effectiveness of a biocellulose wound dressing for the treatment of chronic venous leg ulcer: Results of a single center randomized study involving 24 patients. *Wounds*, v. 16, n. 7, p. 224–233, 2004.
3. ALVAREZ, O. M. et al. Effectiveness of a biocellulose wound dressing for the treatment of chronic venous leg ulcer: Results of a single Center randomized Study involving 24 patients. 2004.
4. ALVAREZ, O. M. et al. An RCT to compare a bio-cellulose wound dressing with a non-adherent dressing in VLU. p. 0–5, 2012.
5. ATILLASOY, E. The Safety and Efficacy of Graftskin (Apligraf®) in the Treatment of Venous Leg Ulcers: A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/290184442\\_The\\_Safety\\_and\\_Efficacy\\_of\\_Graftskin\\_ApligrafR\\_in\\_the\\_Treatment\\_of\\_Venous\\_Leg\\_Ulcers\\_A\\_Multicenter\\_Randomized\\_Controlled\\_Clinical\\_Trial](https://www.researchgate.net/publication/290184442_The_Safety_and_Efficacy_of_Graftskin_ApligrafR_in_the_Treatment_of_Venous_Leg_Ulcers_A_Multicenter_Randomized_Controlled_Clinical_Trial)>. Acesso em: 9 abr. 2019.
6. BIANCHI, C. A multicentre randomised controlled trial evaluating the efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane (EpiFix ®) allograft for the treatment of venous leg ulcers. *International Wound Journal*, v. 1, n. 14, p. 1–9, 2017.
7. BROWN, A. Randomized standard-of-care-controlled trial of a silica gel fibre matrix in the treatment of chronic venous leg ulcers. *Eur J dermatol*, v. 24, n. 2, p. 210–6, 2014.

8. COLENCI, R. Raquel Colenci Biomembrana de celulose versus curativo com colagenase no tratamento de úlceras venosas crônicas: ensaio clínico randomizado , aberto e controlado. 2017.
9. DEMLING, R. H. Small intestinal submucosa wound matrix and full-thickness venous ulcer: Preliminary results. *Wounds*, v. 16, n. 1, p. 18–22, 2004.
10. DINI, V. et al. Improvement of Periwound Skin Condition in Venous Leg Ulcer Patients : Prospective , Randomized , Controlled , Single-blinded Clinical Trial Comparing a Biosynthetic Cellulose Dressing with a Foam Dressing. v. 26, n. 8, p. 352–359, 2013.
11. FALANGA, V. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. *Arch dermatol*, v. 134, p. 293–300, 1998.
12. FALANGA, V. A bilayered living skin construct ( APLIGRAF ® ) accelerates complete closure of hard-to-heal venous ulcers. *Wound repair and regeneration*, v. 7, n. 4, p. 201–7, 1999.
13. FALANGA, V. Tissue engineering in wound repair. *Advances in skin&wound care*, p. 15–9, 2000.
14. FRADE, M. A. C. The vegetal biomembrane in the healing of chronic. *Anais Brasileiros de dermatologia*, v. 87, n. 1, p. 45–51, 2012.
15. GILLIGAN, A. et al. Difficult-to-heal wounds of mixed arterial/venous and venous etiology: a cost-effectiveness analysis of extracellular matrix. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, v. 8, p. 153–61, maio 2016.
16. GILLIGAN, A. M. Cost-Effectiveness of small intestinal submucosa extracellular matrix on wound closure in patients with difficult-to-heal wound of mixed arterial/venous and etiology. *Value in Health*, v. 7, p. A272–A273, 2014.
17. HARDING. WOUNDCHek™ Protease Status Point of Care (POC) Diagnostic Test - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01537003>>. Acesso em: 9 abr. 2019.

18. HARDING, K. A prospective, multicentre, randomised controlled study of human fibroblast-derived dermal substitute (Dermagraft) in patients with venous leg ulcers. *International Wound Journal*, v. 132, n. 10, p. 132–137, 2013.
19. KELECHI, T. J. et al. A randomized, investigator-blinded, controlled pilot study to evaluate the safety and efficacy of a poly-N-acetyl glucosamine–derived membrane material in patients with venous leg ulcers. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 66, n. 6, p. 209–215, jun. 2012.
20. KRISHNAMOORTHY, L. The clinical and histological effects of Dermagraft® in the healing of chronic venous leg ulcers. *Phlebology*, v. 18, n. 1, p. 12–22, 2003.
21. MOSTOW, E. N. et al. Effectiveness of an extracellular matrix graft (OASIS Wound Matrix) in the treatment of chronic leg ulcers: A randomized clinical trial. *Journal of Vascular Surgery*, v. 41, n. 5, p. 837–843, maio 2005.
22. OLIVER, T. Membrane Allograft Application in the Management of Venous Leg Ulcerations - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02929056>>. Acesso em: 9 abr. 2019.
23. OMAR, A. A. Treatment of venous leg ulcers with Dermagraft. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, v. 672, p. 666–672, 2004.
24. ORTEC. Evaluation of Bilayered Cellular Matrix (OrCel) for the Treatment of Venous Ulcers - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00270946>>. Acesso em: 9 abr. 2019.
25. ORTEC. The Evaluation of OrCel for the Treatment of Venous Ulcers - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00270972>>. Acesso em: 9 abr. 2019.
26. PHILLIPS, T. PROSPECTIVE , RANDOMIZED , CONTROLLED , MULTI-CENTER CLINICAL STUDY OF A BIOCELLULOSE WOUND DRESSING FOR THE TREATMENT OF VENOUS ULCER PATIENTS. p. 2010, 2010.

27. ROMANELLI, M. et al. OASIS wound matrix versus Hyaloskin in the treatment of difficult-to-heal wounds of mixed arterial/venous aetiology. *International Wound Journal*, v. 4, n. 1, p. 3–7, mar. 2007.
28. ROMANELLI, M. Randomized Comparison of OASIS Wound Matrix versus Moist Wound Dressing in the Treatment of Difficult-to-Heal Wounds of Mixed Arterial / Venous Etiology. *Advances in Skin & Wound Care*, v. 23, n. 1, p. 34–38, 2010.
29. ROMANELLI, M. The use of a collagen matrix in hard-to-heal venous leg ulcers. *Journal of wound care*, v. 24, n. 11, p. 543–7, 2015.
30. ROMANELLI, M. Difficult-to-heal wounds of mixed arterial / venous and venous etiology : a cost-effectiveness analysis of extracellular matrix. *Clinicoeconomics and outcomes research*, p. 153–161, 2016.
31. SABOLINSKI, M. L. Cultured skin as a ‘ smart material ’ for healing wounds: experience in venous ulcers. *Biomaterials*, v. 17, n. 3, p. 311–20, 1996.
32. SCHMUTZ, J. Evaluation of the nano- oligosaccharide factor lipido- colloid matrix in the local management of venous leg ulcers: results of a randomised , controlled trial. *Int Wound J*, v. 5, n. 2, p. 172–82, 2008.
33. SCHONFELD, W. H. et al. An economic assessment of Apligraf (Graftskin) for the treatment of hard-to-heal venous leg ulcers. *Wound repair and regeneration*, p. 251–257, 2000.
34. SERENA, T. E. Cryopreserved bilayered cellularmatrix (Orcel) is superior to standard of care in the treatment of venous ulcers: results of a prospective RANDOMIZED, CONTROLLED MULTI CENTER CLINICAL TRIAL. [s.l: s.n.].
35. SERENA, T. E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial evaluating the use of dehydrated human amnion/chorion membrane allografts and multilayer compression therapy vs. multilayer compression therapy alone in the treatment of venous leg ulcers. *Wound repair and regeneration*, v. 22, p. 688–93, 2014.



36. SERENA, T. E. Dehydrated human amnion/chorion membrane treatment of venous leg ulcers: correlation between 4-week and 24-week outcomes. *Journal of wound care*, v. 24, n. 11, p. 530–4, 2015.
37. SLEZAK, A. Evaluation of the efficiency of venous leg ulcer treatment with a membrane dressing. *Medical engineering&physics*, v. 26, p. 53–60, 2004.
38. SMEETS, R. Effect of oxidised regenerated cellulose / collagen matrix on proteases in wound exudate of patients with chronic venous ulceration. *Int Wound J.*, v. 5, n. 2, p. 195–203, 2008.
39. VIN, F. The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. *Journal of wound care*, v. 11, n. 9, p. 335–341, 2002.
40. VOWDEN, P. et al. The effect of amelogenins (Xelma™) on hard-to-heal venous leg ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, v. 14, n. 3, p. 240–246, 28 jun. 2006.
41. VOWDEN, P. Effect of amelogenin extracellular matrix protein and compression on hard-to-heal venous leg ulcers. *JOURNAL OF WOUND CARE VOL*, v. 16, n. 5, p. 189–95, 2007.

## APÊNDICE 2- ESTUDOS REGISTRADOS NAS PLATAFORMAS DE ECR SEM RESULTADOS PUBLICADOS

<b>Estudo</b>	<b>Título</b>
Ortec International (2002)	Evaluation of Bilayered Cellular Matrix (OrCel) for the Treatment of Venous Ulcers
Ortec International (2005)	The Evaluation of OrCel for the Treatment of Venous Ulcers
Harding K (2012)	WOUNDCHEK™ Protease Status Point of Care (POC) Diagnostic Test
Oliver, T (2017)	Amniotic Membrane Allograft Application in the Management of Venous Leg Ulcerations

### APÊNDICE 3- ESTUDOS QUE REQUEREM AVALIAÇÃO QUANTO AOS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Estudo	Condição
Rundle et al. (1981)	Aguarda recuperação do texto completo
Brown-Etris et al.(2000)	Aguarda recuperação do texto completo

## APÊNDICE 4 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

<b>Estudo</b>	<b>Motivos da exclusão</b>
Poskitt et al., (1987)	Tipo de Intervenção- Enxerto de pele suína x cobertura de derme suína.
Chaloner(1992)	Tipo de Intervenção - Fibracol, combina o propriedades do alginato de cálcio com colágeno (Johnson & Johnson Ltd).
<u>Lindgren; Marcusson; Toftgård</u> (1998)	Tipo de intervenção- cultura de queratinócitos alogênicos apoiados em cobertura de Mepitel®.
Chang et al., (2000)	População: úlcera de pé diabético.
Liu et al., (2004)	Tipo de intervenção- Autoenxerto fornecido em almofadas porcinas em comparação com o autoenxerto fornecido em microesferas de gelatina suína (um ensaio).
Wollina et al., (2005)	Tipo de estudo- Observacional sobre matriz tópica à base de colágeno.
Yonezawa et al., (2007)	Tipo de estudo: estudo clínico com terapia celular. Substitutos dérmicos cultivados alogênicos (CDSs) sem comparador.
Hartman et al., (2008)	Tipo de estudo – estudo clínico sem comparador
Romanelli et al., (2008)	Tipo de Intervenção - participantes acompanhados na fase não ativa de tratamento.
Auger; Germain (2009)	Tipo de intervenção- Substituto de pele automontado (SASS)
Gerit (2009)	Tipos de desfechos- Marcadores da via de cicatrização de feridas
Wille Burdge; Pitttelkow, (2011)	Tipo de intervenção- cultura de queratinócitos autólogos apoiados em gaze com petrolato
Lantis et al., (2013)	Tipo de Intervenção- spray de células (HP802-247).
Morimoto et al. (2013)	Tipo de Intervenção- Derme artificial, esponja de colágeno / gelatina (CGS), com fatores de crescimento em diferentes dosagens comparadas entre si.
Shannon; Nelson (2017)	Tipo de estudo - retrospectivo em 28 bases de dados.
Stone et al., (2017)	Tipos de desfechos- expressão de genes
Droeschel et al., (2018)	Tipo de estudo – desenvolvimento de um modelo econômico de matriz sintética acelular
Towler et al., (2018)	Comparou duas matrizes TheraSkin® e Apligraf®.

## APÊNDICE 5 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS INCLuíDOS NESTA REVISÃO SISTEMÁTICA

(continua)

Estudo	Crítérios de exclusão
Falanga (1998)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sinais clínicos de celulite, vasculite, doenças vasculares de colágeno, gravidez ou lactação, diabetes incontrolada.</li> <li>- Doenças, renais, hepáticas, hematológica e imunológica.</li> <li>- Uso de corticosteróides, imunossuppressores.</li> <li>- Tratamentos (radioterapia, quimioterapia).</li> </ul>
Vin; Teof; Meaume (2002)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recusa do uso de ataduras de compressão.</li> <li>- Participantes dependentes, acamados.</li> <li>- Presença de carcinoma, vasculite, doença do tecido conjuntivo.</li> <li>- Alterações no sistema imunológico.</li> <li>- Uso de medicamentos (corticosteróides sistêmicos ou tópicos, imunossuppressores, quimioterápicos).</li> <li>- Tratamentos (radioterapia).</li> </ul>
Krishnamoorthy (2003)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Úlceras de outras origens (vasculite reumatoide, úlcera de pé diabético).</li> <li>- Presença de edema grave na perna, que não pudesse ser controlado com bandagem compressiva.</li> <li>- Presença de infecções dos tecidos moles que interferissem na cicatrização de feridas.</li> <li>- Mobilidade prejudicada.</li> <li>- Presença de doença vascular periférica significativa, doença renal.</li> </ul>
Alvarez (2004)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sinais clínicos de infecção, celulite, osteomielite, diabetes não controlada.</li> <li>- Nutrição inadequada.</li> <li>- Presença de doença renal, hepática, hematológica, neurológica ou imunológica.</li> <li>- Uso de corticosteróides, agentes imunossuppressores, radiação ou quimioterapia.</li> </ul>
Demling (2004)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doença arterial (ITB &lt;0.80)</li> <li>- Presença de vasculite, artrite reumatoide ou outras doenças vasculares do colágeno, desnutrição (albumina &lt; 2,5mg/dl) insuficiência cardíaca congestiva não controlada.</li> <li>- Diabetes descontrolada (Hgb) A1c&gt; 12%, doença falciforme),</li> <li>- Uso de medicação (corticosteróides, imunossuppressivos)</li> <li>- Tratamentos com radioterapia no local da ferida, hemodiálise.</li> <li>- Alergia a produtos derivados de suínos.</li> <li>- Objeções religiosas ou culturais quanto ao uso de produtos suínos.</li> </ul>

## APÊNDICE 5 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NESTA REVISÃO

### SISTEMÁTICA

(continua)

Estudo	Critérios de exclusão
Omar (2004)	Não informa
Slezak (2004)	- Presença de diabetes mellitus ou aterosclerose em membros inferiores.
Mostow (2005)	- Histórico de artrite reumatoide grave, doença vascular do colágeno, diabetes descontrolado (HgbA1c - 12%), transplante prévio de órgãos, doença falciforme ativa, insuficiência cardíaca congestiva não controlada - Tratamento no local da úlcera (radioterapia), hemodiálise. - Uso de corticosteroides ou imunossuppressores. - Presença de desnutrição (albumina < 2,5 g / dL). - Alergia a produtos derivados de suínos. - Objeção religiosa ou cultural ao uso de produtos suínos. - Incapacidade de cumprir os procedimentos descritos no protocolo.
Vowden (2006)	- Presença de diabetes descontrolada (HbA1c elevada). - Comorbidade com risco de vida significativo, cirurgia vascular recente ou evidência de doença arterial. - Imobilidade grave (cama ou cadeira de rodas). - Uso tópico de terapia concomitante, incluindo esteróides, ou com a pele severamente atrófica relacionada ao uso prolongado de esteróides.
Vowden (2007)	- Diabetes não controlada. - Tratamento com esteróides sistêmicos (exceto doses ocasionais ou doses inferiores a 10mg de prednisolona ao dia ou equivalente), pele atrófica devido ao uso prolongado de esteroides, doença subjacente significativa. - Alergia/hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes dos produtos incluídos no estudo. - Participantes totalmente confinados à cama ou cadeira de rodas. - Participação em outras investigações clínicas envolvendo drogas ou curativos com substâncias ativas (como prata) dentro de um mês antes do período de randomização.
Serena (2008)	não informa
Smeets (2008)	não informa
Alvarez (2012)	- Nutrição inadequada, diabetes descontrolada. - Presença doenças renal, hepática, hematológica, neurológica ou imunológica. - Uso de corticosteróides, agentes imunossuppressores, radiação ou quimioterapia.

## APÊNDICE 5 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NESTA REVISÃO

### SISTEMÁTICA

(continua)

Estudo	Critérios de exclusão
Frade (2012)	- Hipertensão não controlada, diabetes ou outra doença sistêmica.
Kelechi (2012)	- História de doença vascular do colágeno, doença arterial grave, transplante de órgão, doença de Charcot ou doença falciforme. - Tratamento com radioterapia no local da ferida, hemodiálise. - Grávidas, incapazes ou participantes não dispostos a cumprir o protocolo do estudo.
Dini (2013)	- Alergia a um dos materiais usados. - Doenças sistêmicas graves, trombose venosa superficial ou profunda aguda, doença oclusiva arterial. - Participantes imóveis / acamados, hipertireose, gravidez e período de lactação, - Diabetes com complicações (sequelas tardias, como polineuropatia), asma brônquica, hipercoagulação e trombofilia com trombose venosa profunda.
Harding (2013)	- Úlceras causadas por condições diferentes da insuficiência venosa. - Presença de obesidade mórbida, doença vascular periférica grave ou doença renal, insuficiência cardíaca, anemia celular, talassemia, diabetes. - Uso de imunossuppressores, corticosteróides sistêmicos, quimioterapia citotóxica ou Esteróides por mais de 2 semanas e dentro de 1 mês do início do tratamento - Histórico de radiação na úlcera. - Presença de alergia a produtos bovinos ou componentes do sistema de bandagem de compressão, ou que não poderiam tolerar a compressão.
Brown (2014)	- Gravidez ou lactação. - Medicamentos e terapias que inibem a cicatrização de feridas. - Doenças como diabetes descontrolado (com HbA1c > 8%), falência de órgãos, neoplasias ativas.
Serena (2014)	- Portadores de diabetes descontrolado (HbA1c > 10%), com suspeita de câncer, HIV e insuficiência cardíaca congestiva. - Tratamento em mais de 2 semanas com quimioterapia imunossupressora ou citotóxica, ou aplicação de esteróides tópicos dentro de 1 mês, radioterapia no local da úlcera. - Presença de alergia a gentamicina e estreptomicina. - Gravidez ou amamentação.



## APÊNDICE 5 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NESTA REVISÃO SISTEMÁTICA

(conclusão)

Estudo	Crítérios de exclusão
Romanelli (2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Portadores de diabetes mellitus, de doenças autoimunes, doença arterial periférica, doença com um tornozelo ramificado.</li> <li>- Fumantes.</li> </ul>
Alvarez (2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Úlceras de etiologia não venosa.</li> <li>- Sensibilidade conhecida ao ácido hialurônico.</li> <li>- Tratamento prévia com fator de crescimento (por exemplo, gel de plasma rico em plaquetas autólogo, becaplermin, terapia celular de bicamada, substituto dérmico, matriz extracelular) dentro de duas semanas da data de triagem.</li> <li>- Gravidez ou aleitamento no momento do tratamento.</li> <li>- Recendo atualmente radiação ou quimioterapia dentro de 3 meses de randomização.</li> <li>- História de abuso de álcool ou drogas ou alergia aos materiais utilizados.</li> </ul>
Bianchi (2017)	- Tratamento prévio com terapia por pressão negativa ou oxigenoterapia hiperbárica.
Cavalcanti (2017)	- Portadores de úlceras neuropáticas, arteriais, linfáticas ou malignas, e com anemia.
Colenci, (2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Úlceras de outras etiologias (doença arterial periférica, causas hematológicas, neoplásicas, infecciosas).</li> <li>- História de hipersensibilidade aos tratamentos propostos.</li> </ul>
Romanelli (2007)	- Participantes diabéticos, fumantes.
Romanelli (2010)	- Presença de alergia conhecida aos produtos de tratamento.
Schmutz (2008)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presença de alergia aos produtos para.</li> <li>- Tratamento atual com agentes imunossuppressores, radioterapia ou altas doses de corticosteróides orais.</li> <li>- Participantes sem cirurgia venosa recente (2 anos) ou episódio de trombose venosa periférica nos últimos 3 meses.</li> </ul>

FONTE: A autora (2019)

## APÊNDICE 6- SUMARIZAÇÃO DOS ESTUDOS DE ACORDO A INTERVENÇÃO, CONTROLE E DESFECHOS DE INTERESSE DESTA REVISÃO SISTEMÁTICA

(continua)

ESTUDO	INTERVENÇÃO	CONTROLE	DESFECHOS DE INTERESSE	DE
Úlcera venosa				
Falanga (1998)	Colágeno humano bicamada (apligrat®) + Cobertura primária não aderente + Almofada de gaze ou espuma dobrada ou enrolada imobilizada por uma fita + Compressão elástica auto aderente (Coban3M Health Care).	Cobertura não aderente (Tegapore™ - 3M Health Care, St Paul, Minn) + Almofada de gaze + Bota de Unna envolvida por compressão elástica auto aderente (Coban3M Health Care).	- Cicatrização completa - Tempo para completar a cicatrização - Evento adverso (infecção)	
Vin (2002)	Colágeno bovino+celulose oxidada regenerada (ORC) (Promogran®) + Compressão (Biflex 16; Thuasne, França).	Cobertura não aderente (Adaptic® - Johnson & Johnson) + Compressão (Biflex 16; Thuasne, França).	- Cicatrização completa - Evento adverso (infecção) - Redução da área - Dor	
Krishnamoorthy (2003)	Colágeno humano camada dérmica (Dermagraft®) + Cobertura não aderente (Dermanet™) + Compressão multicamadas (Profore®).	Cobertura não aderente (Dermanet™) + Compressão multicamadas (Profore®).	- Cicatrização completa - Evento adverso (infecção) - Redução da área	
Alvarez (2004)	Membrana de biocelulose bacteriana (XCell®) + Compressão (bota de Unna modificada com compressão inelástica) (Viscopaste® Boot -- Smith & Nephew Inc., Largo, Flórida) e elástica (Coban® - 3M Inc., Minneapolis, Minnesota).	Cobertura não aderente (Adaptic® - Johnson & Johnson, Inc., Fort Worth, Texas) + Compressão (bota de Unna modificada com compressão inelástica) (Viscopaste® Boot - Smith & Nephew Inc., Largo, Flórida) e elástica (Coban®, 3M Inc., Minneapolis, Minnesota).	- Cicatrização completa† - Redução da área - Dor	
Demling (2004)	Colágeno Suíno (OASIS®) + Cobertura não aderente* + Compressão multicamadas*.	Cobertura não aderente* + Compressão multicamadas*.	- Cicatrização completa	
Omar (2004)	Colágeno humano camada dérmica (Dermagraft®) + Bandagem compressiva de quatro camadas*.	Cobertura não aderente (Dermanet® - Smith & Nephew Plc) + Bandagem compressiva de quatro camadas*.	- Cicatrização completa - Redução da área	

## APÊNDICE 6- SUMARIZAÇÃO DOS ESTUDOS DE ACORDO A INTERVENÇÃO, CONTROLE E DESFECHOS DE INTERESSE DESTA REVISÃO SISTEMÁTICA

(continua)

ESTUDO	INTERVENÇÃO	CONTROLE	DESFECHOS DE INTERESSE
Slezak (2004)	Membrana de biocelulose bacteriana (Bioprocess®) + Gaze e bota de Unna*.	Hidrocolóide* + Bota de Unna*.	- Tempo para completar a cicatrização
Mostow (2005)	Colágeno suíno (OASIS®) + Cobertura não aderente (Allevyn® - Smith & Nephew, Largo, Fla) + Compressão de quatro camadas (Profore® - Smith & Nephew).	Cobertura não aderente (Allevyn® - Smith & Nephew, Largo, Fla) + Compressão de quatro camadas (Profore® - Smith & Nephew).	- Cicatrização completa - Tempo para completar a cicatrização - Evento adverso (infecção)
Vowden (2006)	Proteína suína (xelma™) + Coberturas secundárias (Mepilex® ou combinação de Mepitel®/Mesorb®) + Alta compressão*.	Alginato de propilenoglicol 7% + Coberturas secundárias (Mepilex® ou combinação de Mepitel®/Mesorb®) + Alta compressão*.	- Evento adverso (infecção) - Redução da área - Dor
Vowden (2007)	Proteína suína (xelma™) + Coberturas secundárias (Mepilex® ou combinação de Mepitel®/Mesorb®) + Alta compressão*.	Alginato de propilenoglicol 7% + Alta compressão*.	-Evento adverso (infecção) - Redução da área - Dor
Serena (2008)	Colágeno humano bicamada (OrCel®) + Cobertura de espuma + Compressão de quatro camadas (Profore™).	Cobertura de espuma* + Compressão de quatro camadas (Profore™).	- Cicatrização completa - Tempo para o fechamento completo - Evento adverso† (infecção) - Redução da área - Dor - Qualidade de vida†
Smeets (2008)	Colágeno bovino+celulose oxidada regenerada (ORC) (Promogran®) + Cobertura secundária hidrocolóide*.	Hidrocolóide*.	- Taxa de cicatrização†
Alvarez (2012)	Membrana de biocelulose bacteriana (Suprasorb® X) + Compressão (bota de Unna modificada ou sistema de bandagem de quatro camadas) (Viscopaste®, Profore® - Smith & Nephew Inc., Coban LF; 3M Inc.).	Cobertura não-aderente (Adaptic® - Systagenix) + Compressão (bota de Unna modificada ou sistema de bandagem de quatro camadas (Viscopaste® - Profore® - Smith & Nephew Inc., Coban LF; 3M Inc.).	- Cicatrização completa - Evento adverso (infecção) - Redução da área - Dor

## APÊNDICE 6- SUMARIZAÇÃO DOS ESTUDOS DE ACORDO A INTERVENÇÃO, CONTROLE E DESFECHOS DE INTERESSE DESTA REVISÃO SISTEMÁTICA

(continua)

ESTUDO	INTERVENÇÃO	CONTROLE	DESFECHOS DE INTERESSE
Frade (2012)	Biomembrana vegetal (Biocure®) + Gaze e bandagem*.	Desbridante enzimático (Fibrase®-colagenase) + Gaze e bandagem*.	- Cicatrização completa - Redução da área
Kelechi (2012)	Nanofibra (pGlcNac) (Talymed®) + Cobertura não aderente (Mepilex® - Mölnickke Health Care, Norcross, GA) + Bandagem impregnada de óxido de zinco (Viscopaste® PB7 - Smith e Nephew, Hull, Reino Unido), envoltório de algodão + envoltório elástico auto aderente (Coban® - 3M, St Paul, MN).	Cobertura não aderente (Mepilex® - Mölnickke Health Care, Norcross, GA) + Bandagem impregnada de óxido de zinco (Viscopaste® PB7 - Smith e Nephew, Hull, Reino Unido), envoltório de algodão + envoltório elástico auto aderente (Coban® - 3M, St Paul, MN).	- Cicatrização completa - Evento adverso (infecção) - Dor
Dini (2013)	Membrana de biocelulose bacteriana (Suprasorb® X) + Cobertura de espuma não aderente (Suprasorb P - Lohmann & Rauscher GmbH) + Compressão multicamadas de curta duração (Rosidal sys® - Lohmann & Rauscher GmbH).	Cobertura não aderente (Suprasorb® P - Lohmann & Rauscher GmbH) + Compressão multicamadas de curta duração (Rosidal sys® - Lohmann & Rauscher GmbH).	- Cicatrização completa - Evento adverso† (infecção) - Redução da área - Dor
Harding (2013)	Colágeno humano camada dérmica (Dermagraft®) + Cobertura não aderente (Dermanet® - DeRoyal, Powell, TN) + Compressão de quatro camadas (Smith & Nephew, Hull, Reino Unido).	Cobertura não aderente (Dermanet® - DeRoyal, Powell, TN) + Compressão de quatro camadas (Smith & Nephew, Hull, Reino Unido).	- Cicatrização completa - Tempo para completar a cicatrização - Evento adverso (infecção) - Redução da área - Dor
Brown (2014)	Fibra de gel de sílica + Cobertura não aderente (Mepilex® - feridas exsudativas ou Mepitel®- feridas não exsudativas) (Mölnlycke Healthcare, Erkrath-Unterfeldhaus, Alemanha) + Compressão de 4 camadas (Profore® - Smith & Nephew, Hamburgo, Alemanha).	Cobertura não aderente (Mepilex®- feridas exsudativas ou Mepitel®- feridas não exsudativas) (Mölnlycke Healthcare, Erkrath-Unterfeldhaus, Alemanha) + Compressão de 4 camadas (Profore® - Smith & Nephew, Hamburgo, Alemanha).	- Cicatrização completa - Tempo para completar a cicatrização - Redução da área - Dor - Qualidade de vida

## APÊNDICE 6- SUMARIZAÇÃO DOS ESTUDOS DE ACORDO A INTERVENÇÃO, CONTROLE E DESFECHOS DE INTERESSE DESTA REVISÃO SISTEMÁTICA

(continua)

ESTUDO	INTERVENÇÃO	CONTROLE	DESFECHOS DE INTERESSE
Serena (2014)	Colágeno humano camada epidérmica (EpiFix®) + Compressão multicamadas (Coban2 - 3M St. Paul, MN).	Cobertura não aderente* + Compressão multicamadas (Coban2 - 3M St. Paul, MN).	- Cicatrização completa - Evento adverso (infecção) - Redução da área - Redução da Dor
Romanelli (2015)	Colágeno bovino (ProHeal®) + Interface (cobertura não aderente (Adaptic®, Systa Genix, Reino Unido)) + Cobertura secundária (almofada de alginato (Curasorb® - Kendal, EUA)) + Compressão de curta duração (Rosidal K - Lohmann e Rauscher, Alemanha).	Cobertura de alginato de cálcio (Curasorb® - Kendall, EUA) + Compressão de curta duração (Rosidal K - Lohmann e Rauscher, Alemanha).	- Cicatrização completa - Tempo para completar a cicatrização - Redução da área - Dor
Alvarez (2017)	Ácido hialurônico (Hialomatrix®) + Compressão de curta duração de duas camadas ou bandagem de compressão de 4 camadas*.	Cobertura não aderente (Mepilex®) + Compressão de curta duração de duas camadas ou bandagem de compressão de 4 camadas*.	- Cicatrização completa - Tempo para completar a cicatrização
Bianchi (2017)	Colágeno humano camada epidérmica (EpiFix®) + Cobertura não aderente (ADAPTIC TOUCH™ e TIELLE® Max) + Gaze seca + Compressão multicamadas*.	Cobertura não aderente (ADAPTIC TOUCH™ e TIELLE® Max) + Compressão multicamadas*.	- Cicatrização completa - Tempo para completar a cicatrização - Redução da área
Cavalcanti (2017)	Membrana de biocelulose bacteriana* + Gaze e atadura de algodão elástica.	Ácidos graxos + Gaze e atadura de algodão elástica.	- Cicatrização completa - Evento adverso (infecção) - Redução da área - Dor

## APÊNDICE 6- SUMARIZAÇÃO DOS ESTUDOS DE ACORDO A INTERVENÇÃO, CONTROLE E DESFECHOS DE INTERESSE DESTA REVISÃO SISTEMÁTICA

(conclusão)

ESTUDO	INTERVENÇÃO	CONTROLE	DESFECHOS DE INTERESSE
Colenci (2017)	Membrana de biocelulose bacteriana (Nanoskin®) + Compressão elástica (Surepress® - Convatec).	Desbridante enzimático (Kollagenase®) + Compressão elástica (Surepress® - Convatec).	- Cicatrização completa - Evento adverso (infecção) - Redução da área - Dor - Qualidade de vida
<b>Úlcera mista</b>			
Romanelli (2007)	Colágeno suíno (OASIS®) + Cobertura secundária não aderente*.	Ácido hialurônico (Hyaloskin®) + Cobertura secundária não aderente*.	- Cicatrização completa - Dor
STUDO	INTERVENÇÃO	CONTROLE	DESFECHOS DE INTERESSE
<b>Úlcera venosa e mista</b>			
Romanelli, (2010)	Colágeno suíno (OASIS®) + cobertura não aderente*.	Cobertura não aderente*.	- Cicatrização completa - Tempo para completar a cicatrização - Evento adverso (infecção)
<b>Úlcera venosa e mista</b>			
Schmutz (2008)	Colágeno bovino+celulose oxidada regenerada (ORC) (Promogran®) + Cobertura secundária com almofada absorvente não tecida (Tetracelle®; Tetra Medical, Annonay, France) + Compressão*.	Cobertura não aderente (UrgoStart® - Urgo Laboratoires URGO, Cheno, France) + Cobertura secundária com almofada absorvente não tecida (Tetracelle® - Tetra Medical, Annonay, France) + Compressão*.	- Cicatrização completa - Evento adverso (Infecção) - Redução da área - Dor

FONTE: O autor (2018)

LEGENDA: \*: nome comercial e/ou fabricante não declarados.

†: informou no método que avaliaria, porém não reportou os dados nos resultados.

‡: o estudo descreve que não houve diferenças significativas no tamanho das feridas durante o estudo.

**ANEXO 1- PROTOCOLO PUBLICADO**



# Effectiveness of extracellular matrix dressings and topical agents in the treatment of leg ulcers: a systematic review protocol

Francislene de Fátima Cordeiro Petz<sup>1,3</sup> • Marineli Joaquim Meier<sup>1,3</sup> • Hellen Roehrs<sup>1</sup> • Franciele Soares Pott<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Federal of Paraná, Curitiba, Brazil, <sup>2</sup>Department of Primary Care and Emergency, Military Police Hospital of Paraná, Brazil, and

<sup>3</sup>The Brazilian Centre for Evidence-based Healthcare: a Joanna Briggs Institute Centre of Excellence

**Review question/objective:** The objective of this review is to synthesize the best available evidence on the effectiveness of the application of extracellular matrix products as dressings or in topical form as treatment for venous, arterial and mixed leg ulcers, compared to compression therapy alone, any type of dressings and topical agents, or placebos in adults over 18 years in any care setting.

**Keywords** arterial ulcer; extracellular matrix; mixed leg ulcer; venous leg ulcer; wound healing

*JBI Database System Rev Implement Rep 2018; 16(5):1153–1160.*

## Introduction

Vasculogenic ulcers (venous, arterial, and/or mixed) are the most common type of ulcers in the legs, and may last from weeks to years.<sup>1,2</sup> They are chronic, with an ulceration period (i.e. an open wound), followed by healing and recurrence.<sup>3</sup> Of these ulcers, 50% return within 10 years. Twenty percent of patients experience 10 or more ulceration episodes, and 9.3% develop more than one ulcer in both legs.<sup>2,4</sup> Ulcers that do not heal within six to eight weeks have the risk of becoming infected.<sup>5</sup> The presence of bacteria may result in increase in ulcer size and delayed healing.<sup>6</sup>

A venous leg ulcer (VLU) results from damage to superficial and/or deep vein valves, impairing venous return, causing increased venous pressure, and compromising the supply of oxygen and tissue growth factors.<sup>1,7</sup> Arterial leg ulcers, however, are associated with the interruption or decrease of blood flow, resulting in tissue ischemia and cell death due to nutrient and oxygen deficits.<sup>4,8</sup> Arterial ulcers are often associated with atherosclerosis.<sup>8</sup> Mixed leg ulcers are a combination of chronic venous insufficiency and peripheral arterial occlusive disease.<sup>9,10</sup>

Of all vasculogenic ulcers, 56%–70% are of a venous origin, 10%–20% are arterial, and 9%–26% have mixed etiology.<sup>2,11,12</sup> Approximately 1%–3% of the population is affected, starting from 14 years of age, and the prevalence grows with age.<sup>2,12–15</sup>

In the United Kingdom, the estimated prevalence of venous ulcers is 0.29 per 1000 cases, while for mixed leg ulcers, it is 0.11 per 1000.<sup>15</sup> In England, of 221 cases, 82.8% are of venous origin, while 17.2% are mixed leg ulcers.<sup>10</sup> The global prevalence of arterial ulcers is 0.01% in primary health care settings in the community.<sup>16</sup>

Hospitalization is frequent, due to VLU complications such as edema and infection.<sup>17</sup> Vasculogenic ulcer treatment costs are high.<sup>13,17–19</sup> Venous leg ulcers negatively affect the patient's quality of life, causing exudate, odor, pain, depression, social isolation, personal hygiene difficulties, limitations in physical mobility, and, in severe cases, amputation.<sup>17,20,21</sup>

Arterial and mixed leg ulcer treatment includes surgery, debridement, systemic therapies (antibiotics, analgesia), patient education and nutrition.<sup>9,22,23</sup> For VLUs, while compression therapy is the recommended intervention based on guidelines, a high level of evidence and elevation of the lower limb are necessary.<sup>1,24</sup> Dressings and topical agents (e.g. hydrocolloids, alginates, hydrogels, foams, antimicrobials) are applied to protect the ulcer surface, absorb the exudate, and provide comfort and a humid environment ideal for healing.<sup>1,22,25</sup>

Correspondence: Francislene de Fátima Cordeiro Petz, francislene\_cordeiro@yahoo.com.br

There is no conflict of interest in this project.

DOI: 10.11124/JBISIR-2017-003400

The healing of VLUs is slow, and in some cases, they may not heal at all.<sup>26</sup> Venous leg ulcers do not progress through the normal physiological phases of healing, but remain in the inflammatory phase.<sup>1,7</sup> Increased levels of metalloproteinases (proteases) in the inflammatory phase destroy proteins essential for extracellular matrix (ECM) formation.<sup>27</sup> Without these proteins, angiogenesis does not occur and cellular adhesion in the ECM is degraded, delaying healing.<sup>28,29</sup>

Healing is a dynamic process that has phases (inflammation, proliferation and maturation), involving cellular interaction, chemical mediators, growth factors and ECM to repair the damaged tissue.<sup>30</sup> The ECM is the largest component of normal skin, comprising cells embedded in a hydrophilic polysaccharide gel.<sup>31,32</sup> It is composed of proteins (fibronectin, collagen), glycosaminoglycans, proteoglycans and glycoproteins that confer strength, elasticity, hydration and skin resistance to external pressures.<sup>31,32</sup>

Extracellular matrix technologies are part of tissue engineering, with several products available in the market.<sup>33-36</sup> These matrix technologies aim to stimulate matrix components or replace the damaged matrix to optimize wound healing.<sup>33-36</sup> According to a consensus, matrix products differ by source: cellular (containing living cells) or acellular (biologically inert).<sup>34</sup> Another difference is the composition: biological (animal, human, plant), synthetic or composite materials (biological and synthetic).<sup>34</sup> Extracellular matrix products can be derived from human sources (allografts) (e.g. donated human skin) or animal sources (xenografts) (e.g. porcine, equine, bovine).<sup>34,35</sup> Products derived from animal and plants sources (e.g. microalgae) can be combined with synthetic materials.<sup>35,37</sup> Acellular matrix products (animal and human sources) are processed to remove cells resting only in the collagen matrix.<sup>34,38</sup> Cellular matrix products combine living cells and acellular components (e.g. collagen).<sup>35,36</sup> Some products use other ECM proteins (e.g. non-collagen ECM).<sup>33,39</sup> These proteins stimulate production of the vascular endothelial growth factor and proteinases that regulate ECM degradation and deposition essential for wound re-epithelialization.<sup>40</sup>

Matrices provide a tissue scaffold for the cellular base, allowing cellular interaction for migration, proliferation and differentiation, thus promoting re-epithelialization, revascularization and closure

of the VLU.<sup>31,33</sup> Application of Porcine's Matrix, derived from small intestinal submucosa associated with compression therapy, has shown healing in 55% of venous ulcers in 12 weeks compared to 34% with standard care ( $p=0.0196$ ).<sup>41</sup> Acellular matrix poly-N-acetyl glucosamine has demonstrated healing in 86.4% of VLUs, compared to 45.0% with standard care alone.<sup>37</sup> A multicenter study with amelogenin proteins and compression therapy identified a VLU wound size reduction of 33.8% in 12 weeks, compared to 25.6% for propylene glycol alginate.<sup>42</sup> Application of biological ECM on VLUs and mixed arterial/venous ulcers, together with standard care, resulted in 80% healing, compared to 65% with standard care alone ( $p<0.05$ ).<sup>43</sup>

Application of acellular matrix on mixed leg ulcers has resulted in a better life quality by providing comfort, pain reduction and lowering time-to-dressing change.<sup>44</sup> The cost-effectiveness of ECM application as a complement to standard care may be higher when compared with standard care alone.<sup>45</sup> A recent cost-effectiveness study comparing matrices applied on VLUs and mixed leg ulcers against standard care alone identified slightly lower direct costs (US\$2527 versus US\$2540).<sup>46</sup> Extracellular matrix annual average costs, including additional physician visits, compression dressings, home health visits, management of adverse events and hospitalizations amounted to US\$20,041, compared to US\$27,493 with Unna's Boot.<sup>47</sup> These studies<sup>41-47</sup> have demonstrated that ECM products are good options for hard-to-heal vasculogenic ulcers.

A prior systematic review investigated collagen-based ECM efficacy in diabetic foot management.<sup>48</sup> However, this systematic review will focus on the evaluation of ECM effects on vasculogenic ulcers, investigating the effectiveness of ECM products, including not only collagen-based products but also non-collagen ECM, biosynthetic composite scaffolds and processed native skin products, in different application forms (e.g. dressing, topical). An up-to-date and transparent evidence review is required on the use of ECM products for the treatment of vasculogenic ulcers.

## Inclusion criteria

### Participants

This review will consider studies that include adult participants over 18 years with venous, arterial or mixed leg ulcers in any setting: hospital, clinic, outpatient clinic, long stay institution or home care.

### Intervention

This review will consider studies that evaluate the effect of ECM products applied as dressings or in topical form on venous, arterial or mixed leg ulcers. We will consider dressings and topical agents that simulate the ECM, whether associated with cell culture or not. We will also consider acellular matrix products, which can be collagen-based ECM, non-collagen ECM, biosynthetic composite scaffolds, processed native skin products, and cellular matrix products that combine living cells and acellular components. Likewise, we will consider matrices of any composition, such as biological, including allografts (e.g. donated human skin), xenografts (e.g. porcine, equine, bovine), and plants (e.g. microalgae); synthetic; and biosynthetic (combination of biological and synthetic materials). We will include all studies wherein the only systematic difference between treatment groups is the presence or absence of ECM agents.

### Comparator

The comparator will be compression therapy alone, any type of dressing, topical agents and placebos.

### Outcomes

This review will consider studies that include the following outcome measures:

#### Primary outcomes:

- i. Complete healing (re-epithelization of the skin), as measured by proportion and number of completely closed ulcers during follow-up.
- ii. Time to complete healing of ulcers, based on survival approach, event time, adjusted for relevant covariates, such as baseline size, according to days, weeks or months required for complete closure of the wound.
- iii. Adverse events, indicated by infection rate, according to evaluation of clinical signs and symptoms (exudate, odor, necrotic tissue and the need for amputation).

#### Secondary outcomes:

- i. Reduction of area (rate of change of wound area – length, width and depth) absolute changes (area change in cm<sup>2</sup>, based on the first wound measurement) and relative changes (variation of area percentage related to initial measurement of the wound), as measured with planimetry, digital photography, transparent diagrams with grid scale in mm<sup>2</sup>, and infrared camera with specific thermal sensitivity for the human skin.

- ii. Pain control (assessed during treatment period and dressing change, as measured with quantitative pain evaluation scales, questionnaires and other validated tools).

- iii. Quality of life measured with generic (SF-36, EQ, SF-12, SF-6) or specific standard questionnaires (Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire [CCVUQ]).

### Types of studies

The review will consider experimental study designs, including randomized controlled trials. In the absence of randomized controlled trials, we will consider other designs including quasi-experimental studies like non-randomized controlled trials. Also, observational studies such as prospective and retrospective cohort studies, case-control studies and case series studies will be included.

Studies published between 1960 and the present date will be considered for inclusion in this review. The delimitation of the search time is justified, since the results of the first research on the effects of the ECM on wounds were initially published in the 1960s.<sup>49,50</sup> Studies published in English, Portuguese and Spanish will be considered for inclusion in this review.

### Methods

#### Search strategy

The search strategy aims to find both published and unpublished studies. An initial limited search of MEDLINE and CINAHL has been undertaken followed by an analysis of the text words contained in the title and abstract, and of the index terms used to describe the articles. This informed the development of a search strategy which will be tailored for each information source. A full search strategy in a relevant database is detailed in Appendix I. The reference lists of all studies selected for critical appraisal will be screened for additional studies.

#### Information sources

The databases and sources to be searched will include: PubMed, CINAHL, Embase, Web of Science, LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature).

The search for unpublished studies will include: ProQuest Dissertations and Theses, EThOS - Beta - Electronic Thesis Online, Open Grey System Capes Portal.

The trial registers to be searched will include: Cochrane Central Register of Controlled trials, Clinical trial records platforms: ClinicalTrials.gov, World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (<http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>), European Union (EU) Clinical Trials Register (<https://www.clinical-trialsregister.eu/>), Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>).

### Study selection

Following the search, all identified citations will be collated and uploaded into Mendeley (Mendeley Ltd., Elsevier, Netherlands)<sup>51</sup> and duplicates removed. Titles and abstracts will then be screened by two independent reviewers for assessment against the inclusion criteria for the review. Studies that meet and could potentially meet the inclusion criteria will be retrieved in full and their details imported into Joanna Briggs Institute System for the Unified Management, Assessment and Review of Information (JBI SUMARI).<sup>52</sup> The full text of selected studies will be retrieved and assessed in detail against the inclusion criteria. Full text studies that do not meet the inclusion criteria will be excluded and reasons for exclusion will be provided in an appendix in the final systematic review report. Included studies will undergo a process of critical appraisal. The results of the search will be reported in full in the final report and presented in a PRISMA flow diagram. Any disagreements that arise between the reviewers will be resolved through discussion or with a third reviewer.

### Assessment of methodological quality

Selected studies will be critically appraised by two independent reviewers at the study level for methodological quality in the review using standardized critical appraisal instruments from the JBI SUMARI<sup>52</sup> for the following study types: randomized controlled trials, quasi-experimental studies (non-randomized experimental studies), cohort studies, case-control studies and case series. Any disagreements that arise will be resolved through discussion or with a third reviewer. All studies, regardless of their methodological quality, will undergo data extraction and synthesis (where possible).

### Data extraction

Data will be extracted from papers included in the review using the standardized data extraction tool

available in JBI SUMARI<sup>52</sup> by two independent reviewers. The data extracted will include specific details about the interventions, populations, intervention comparators, study methods and outcomes of significance to the review question and specific objectives. Any disagreements that arise between the reviewers will be resolved through discussion or with a third reviewer. If data are missing or unclear, the authors will contact the investigators to clarify the study findings.

### Data synthesis

Papers will, where possible, be pooled in statistical meta-analysis using JBI SUMARI. All results will be subjected to double data entry by two separate reviewers, and, where discrepancies occur, a third reviewer will be called to arbitrate. Effect sizes will be expressed as odds ratio (for dichotomous data and weighted (or standardized) mean differences (for continuous data) and their 95% confidence intervals will be calculated for analysis. Heterogeneity will be assessed statistically using the standard Chi-square and I squared tests ( $i^2$ ). The choice of model (random or fixed effects) and method for meta-analysis will be based on the guidance by Tufunaru *et al.*<sup>53</sup> Heterogeneity will also be explored using subgroup analysis based on the different study designs included in this review. If data are available and can be pooled, a subgroup analysis will be explored based on the grouping of studies that will test the intervention by type of participant(s) according to age. A sensitivity analyses will be conducted to test decisions made regarding each comparison that has a meta-analysis. Where statistical pooling is not possible, the findings will be presented in narrative form including tables and figures to aid in data presentation, where appropriate.

A funnel plot will be generated to assess publication bias if there are 10 or more studies included in the meta-analysis. Statistical tests for funnel plot asymmetry (Egger test, Begg test, Harbord test) will be performed, where appropriate.

### Assessing certainty in the findings

The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach for grading the quality of evidence will be followed. A Summary of Findings will be created using GRADEPro GDT software. The table will present the following information where appropriate: absolute



risks for treatment and control, estimates of relative risk, and a ranking of the quality of the evidence based on study limitations (risk of bias), indirectness, inconsistency, imprecision and publication bias.

The following outcomes will be included in the summary of findings: complete healing of ulcers, time to complete healing of ulcers, and adverse events (infection). If data are available, these other outcomes will be included: reduction of area of ulcers, pain and quality of life.

## References

- O'Donnell TF Jr, Passman MA, Marston WA, Ennis WJ, Dalsing M, Kistner RL, et al. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2014;60(2):3S–59S.
- Hellström A, Nilsson C, Nilsson A, Fagerström C. Leg ulcers in older people: a national study addressing variation in diagnosis, pain and sleep disturbance. *BMC Geriatr* 2016;16(25):1–9.
- McDaniel HB, Marston WA, Farber MA, Mendes RR, Owens LV, Young ML, et al. Recurrence of chronic venous ulcers on the basis of clinical, etiologic, anatomic, and patho-physiologic criteria and air plethysmography. *J Vasc Surg* 2002;35(4):723–8.
- Agale SV. Chronic leg ulcers: epidemiology, aetiopathogenesis, and management. *Ulcers* 2013;2013:1–9.
- Velasco M. Diagnostic and treatment of leg ulcers. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102(10):780–90.
- Madsen SM, Westh H, Danielsen L, Rosdahl VT. Bacterial colonization and healing of venous leg ulcers. *APMIS* 1996;104(12):895–9.
- Abbade LP, Lastória S. Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. *Int J Dermatol* 2005; 44(6):449–56.
- Grey JE, Harding KG, Enoch S. Venous and arterial leg ulcers. *BMJ* 2006;332(7537):347–50.
- Perrin M, Lugli M, Maletti O. Management of mixed arterial and venous lower leg ulcers. *Phlebology* 2013; 20(3):133.
- Ghuri AS, Nyamekye I, Grabs AJ, Farndon JR, Poskitt KR. The diagnosis and management of mixed arterial/venous leg ulcers in community-based clinics. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;16(4):350–5.
- Vowden P. Leg ulcers: assessment and management. *Indep Nurse* 2010;2010(11):30–3.
- Afonso A, Barroso P, Marques G, Gonçalves A, Gonzalez A, Duarte N, et al. Chronic leg ulcer-experience with 50 patients. *Angiologia e Cirurgia Vascular* 2013;9(4):148–53.
- Parker CN, Finlayson KJ, Shuter P, Edwards HE. Risk factors for delayed healing In: venous leg ulcers: a review of the literature. *Int J Clin Pract* 2015;69(9):967–77.
- Soldevilla J, Torra JE, Verdu J, Rueda J, Martinez F, Roche E. Epidemiology of chronic wounds in Spain: results of the first national studies on pressure and leg ulcer prevalence. *Wounds* 2006;18(8):213–26.
- Hall J, Buckley HL, Lamb KA, Stubbs N, Saramago P, Dumville JC, et al. Point prevalence of complex wounds in a defined United Kingdom population. *Wound Repair Regen* 2014; 22(6):694–700.
- Graves N, Zheng H. The prevalence and incidence of chronic wounds: a literature review. *Wound Practice & Research: Journal of the Australian Wound Management Association* 2014;22(1):4–12; 14–19.
- Marston WA, Carlin RE, Passman MA, Farber MA, Keagy BA. Healing rates and cost efficacy of outpatient compression treatment for leg ulcers associated with venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1999;30(3):491–8.
- Olin JW, Beusterien KM, Childs MB, Seavey C, McHugh L, Griffiths RI. Medical costs of treating venous stasis ulcers: evidence from a retrospective cohort study. *Vasc Med* 1999;4(1):1–7.
- RagnarsonTennvall G, Hjelmgren J. Annual costs of treatment for venous leg ulcers in Sweden and the United Kingdom. *Wound Repair Regen* 2005;13(1):13–8.
- Persoon A, Heinen MM, van der Vleuten CJ, de Rooij MJ, van de Kerkhof PC, van Achterberg T. Leg ulcers: a review of their impact on daily life. *J Clin Nurs* 2004;13(3):341–54.
- Green J, Jester R, McKinley R, Pooler A. The impact of chronic venous leg ulcers: a systematic review. *J Wound Care* 2014;23(12):601–12.
- Federman DG, Ladiiznski B, Dardik A, Kelly M, Shapshak D, Ueno CM, et al. Wound Healing Society 2014 update on guidelines for arterial ulcers. *Wound Repair Regen* 2016; 24(1):127–35.
- Winnipeg Regional Health Authority. Regional wound care clinical practice guidelines: venous, arterial, and mixed lower leg ulcers. Winnipeg Regional Health Authority, 2016; [internet]. [cited 2017 June 15]. Available from: <http://www.wrha.mb.ca/extranet/eipt/files/EIPT-013-005.pdf> accessed May 28 2017.
- O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Dumville JC. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD000265.
- O'Meara S, Martyn-St James M. Foam dressings for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009907.
- Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2005; 13(5):452–61.
- Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol* 1998;111(5):850–7.
- Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen* 1996;4(4):411–20.

29. Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen* 2009;17(2):153–62.
30. Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg* 2005;31(6):674–86; discussion 686.
31. Extracellular matrix: review of its roles in acute and chronic wounds. *World Wide Wounds* 2005;[internet]. [cited 2017 Jun 20]. Available from: <http://www.worldwidewounds.com/2005/august/Schultz/Extrace-Matric-Acute-Chronic-Wounds.html>.
32. Labat-Robert J, Bihari-Varga M, Robert L. Extracellular matrix. *FEBS Letters* 1990;268(2):386–93.
33. Ågren MS, Werthén M. The extracellular matrix in wound healing: a closer look at therapeutics for chronic wounds. *Int J Low Extrem Wounds* 2007;6(2):82–97.
34. International Consensus. Acellular matrices for the treatment of wounds. And expert working group review. London: Wounds international; 2010; 1–13.
35. Agency for Healthcare Research and Quality. Skin substitutes for treating chronic wounds 2012; [Internet]. [cited 2017 June 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248357/>.
36. Hughes OB, Rakosi A, Macquhae F, Herskovitz I, Fox JD, Kirsner RS. A review of cellular and acellular matrix products: indications, techniques, and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2016;138(3 Suppl):138S–47S.
37. Kelechi TJ, Mueller M, Hankin CS, Bronstone A, Samies J, Bonham PA. A randomized, investigator-blinded, controlled pilot study to evaluate the safety and efficacy of a poly-N-acetyl glucosamine-derived membrane material in patients with venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(6):e209–15.
38. Nataraj C, Ritter G, Dumas S, Helfer BS, Brunelle J, Sander TW. Extracellular wound matrices: novel stabilisation and sterilisation method for collagen-based biologic wound dressings. *Wounds* 2007;19(6):148–56.
39. Fogh K, Nielsen CB, Dam W. Effect of amelogenin ECM protein on the healing of chronic leg ulcers with atrophie blanche. *J Wound Care* 2012;21(12):612–4.
40. Mirastschijski U, Konrad D, Lundberg E, Lyngstadaas SP, Jorgensen LN, Agren MS. Effects of a topical enamel matrix derivative on skin wound healing. *Wound Repair Regen* 2004;12(1):100–8.
41. Mostow EN, Haraway GD, Dalsing M, Hodde JP, King D. Effectiveness of an extracellular matrix graft (OASIS Wound Matrix) in the treatment of chronic leg ulcers: a randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 2005;41(5):837–43.
42. Vowden P, Romanelli M, Peter R, Boström A, Josefsson A, Stege H. The effect of amelogenins (Xelma) on hard-to-heal venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2006;14(3):240–6.
43. Romanelli M, Dini V, Bertone MS. Randomized comparison of OASIS wound matrix versus moist wound dressing in the treatment of difficult-to-heal wounds of mixed arterial/venous etiology. *Adv Skin Wound Care* 2010;23(1):34–8.
44. Romanelli M, Dini V, Bertone M, Barbanera S, Brilli C. OASIS® wound matrix versus Hyaloskin® in the treatment of difficult-to-heal wounds of mixed arterial/venous aetiology. *Int Wound J* 2007;4(1):3–7.
45. Carter MJ, Waycaster C, Schaum K, Gilligan AM. Cost-effectiveness of three adjunct cellular/tissue-derived products used in the management of chronic venous leg ulcers. *Value Health* 2014;17(8):801–13.
46. Romanelli M, Gilligan AM, Waycaster CR, Dini V. Difficult-to-heal wounds of mixed arterial/venous and venous etiology: a cost-effectiveness analysis of extracellular matrix. *Clinicoecon Outcomes Res* 2016;8:153–61.
47. Schonfeld WH, Villa KF, Fastenau JM, Mazonson PD, Falanga V. An economic assessment of Apligraf (Graftskin) for the treatment of hard-to-heal venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2000;8(4):251–7.
48. Holmes C, Wrobel JS, Maceachern MP, Boles BR. Collagen-based wound dressings for the treatment of diabetes-related foot ulcers: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:17–29.
49. Bromber BE, Song IC, Mohn MP. The use of pig skin as a temporary biologic dressing. *Plast Reconstr Surg* 1965;36(1):80–90.
50. Elliott RA Jr, Hoehn JG. Use of commercial porcine skin for wound dressings. *Plast Reconstr Surg* 1973;52(4):401–5.
51. Mendeley. Mendeley Reference Manager. [Internet]. [cited 2017 May 10]. Available from: <https://www.mendeley.com/>.
52. The Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual: 2014 edition. Australia. The Joanna Briggs Institute.
53. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromatis E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. *Int J Evid Based Healthc* 2015;13(3):196–207.

**Appendix I: Search strategy for PubMed**

#1 ((varicose ulcer*[MeSH Terms]) OR venous ulcer*[MeSH Terms]) OR leg ulcer*[MeSH Terms]
#2 (venous leg ulcer*[tw]) OR chronic venous leg ulcer*[tw]
#3 chronic wound* [tw]
#4 (((arterial ulcer*[tw]) OR mixed ulcer*[tw]) OR mixed leg ulcer*[tw] OR mixed arterial/venous [tw]
#5 or/1-4
#6 (extracellular matrix [MeSH Terms]) OR extracellular matrices [MeSH Terms]
#7biological dressing* [MeSH]
#8 (matrix [tw]) OR matrix [Ti/Ab]
#9 wound matrix [tw]
#10 (collagen [tw]) OR collagen matrix [tw]
#11extracellularmatrixproteins[MeSH]
#12acellulardermis[MeSH]
#13 tissue scaffolds [MeSH]
#14 or/6-13
#15Apligraf [All Fields] OR Dermagraft [All Fields]
#16 (Oasis wound matrix) OR Integra) OR AlloDerm) OR Medofil) OR Unite) OR MatriStem) OR EZ-DERM) OR Matriderm) OR Puracol) OR BIOPAD) OR Endoform) OR PriMatrix) OR Catrrix) OR Matrix Collagen) OR Suprasorb) OR Promogran) [All Fields]
#17 (Cymetra) OR Graftjacket [All Fields]
#18Epifix [All Fields]
#19Grafix [All Fields]
#20 (Xelma) OR amelogenins [All Fields]
#21Hyalofill [All Fields]
#22 Talymed [All Fields]
#23 or/15-22
#24 or/14-23
#25and/5,24
#26randomized controlled trial [pt]
#27controlled clinical trial [pt]
#28clinical trial [pt]
#29clinical trials as topic [MeSH]



#30 random allocation [MeSH]
#31placebos [MeSH]
#32Single-Blind Method [MeSH]
#33Double-Blind Method [MeSH]
#34randomly [Ti/Ab]
#35randomized [Ti/Ab]
#36randomised[Ti/Ab]
#37Trial [Ti/Ab]
#38random* [Ti/Ab]
#39allocat*[Ti/Ab]
#40 or/26-39
#41 Non-Randomized Controlled Trials as Topic [MeSH]
#42 cohort study [MeSH]
#43 Case-Control Studies [MeSH]
#44 case series [tw]
#45 or/41-44
#46or/40-45
#47 and/25,46 (Filters: Humans) (“1960”[Date - Publication])

ANEXO 2 – GRADE COLÁGENO HUMANO COMPARADO À COBERTURA NÃO ADERENTE NO TRATAMENTO DE ÚLCERA VENOSA

Sumário de Resultados:

Colágeno Humano comparado à Cobertura Não Aderente no tratamento de úlcera venosa						
<b>Paciente ou população:</b> Úlcera venosa						
<b>Contexto:</b> Hospital, ambulatório, clínica, consultório, centro de tratamento de feridas						
<b>Intervenção:</b> Colágeno Humano						
<b>Comparação:</b> Cobertura Não Aderente						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com Cobertura Não Aderente	Risco com Colágeno Humano				
Cicatrização seguimento: 12 semanas	154 por 1.000	71 por 1.000 (8 para 697)	RR 0.46 (0.05 para 4.53)	27 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA 1,a,b	Matriz camada dérmica*/1 aplicação OBS: *camada dérmica (fibroblastos)
Cicatrização seguimento: 12 semanas	294 por 1.000	355 por 1.000 (267 para 470)	RR 1.21 (0.91 para 1.60)	410 (3 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA 1,2,3,a	Matriz camada dérmica/4 aplicações
Cicatrização seguimento: 12 semanas	154 por 1.000	385 por 1.000 (91 para 1.000)	RR 2.50 (0.59 para 10.64)	26 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA 1,a,b	Matriz camada dérmica/12 aplicações
Cicatrização seguimento: 24 semanas	489 por 1.000	518 por 1.000 (420 para 631)	RR 1.06 (0.86 para 1.29)	366 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA 2,a,c	Matriz camada dérmica/4 aplicações

Sumário de Resultados:

Colágeno Humano comparado à Cobertura Não Aderente no tratamento de úlcera venosa

Paciente ou população: Úlcera venosa

Contexto: Hospital, ambulatório, clínica, consultório, centro de tratamento de feridas

Intervenção: Colágeno Humano

Comparação: Cobertura Não Aderente

Destechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com Cobertura Não Aderente	Risco com Colágeno Humano				
Cicatrização seguimento: 4 semanas	129 por 1.000	114 por 1.000 (35 para 370)	RR 0.88 (0.27 para 2.87)	84 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA 4,b,d	Matriz camada epidérmica*1 ou 2 aplicações  OBS: *camada epidérmica (queratinócitos)
Cicatrização seguimento: 12 semanas	351 por 1.000	596 por 1.000 (393 para 905)	RR 1.70 (1.12 para 2.58)	109 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA 5,d,e	Matriz camada epidérmica/12 aplicações
Cicatrização seguimento: 16 semanas	439 por 1.000	711 por 1.000 (504 para 1.000)	RR 1.62 (1.15 para 2.28)	109 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA 5,d,e	Matriz camada epidérmica/12 aplicações
Tempo para completar cicatrização seguimento: 24 semanas	Baixo		HR 1.07 (0.80 para 1.43) [cicatrização]	366 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA 2,d,e	Matriz camada dérmica/4 aplicações
	0 por 1.000	0 por 1.000 (NaN para 0)				
Tempo para completar cicatrização seguimento: 12 semanas	Baixo		HR 2.26 (1.25 para 4.10) [cicatrização]	109 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA 5,d,e	Matriz camada epidérmica/12 aplicações
	0 por 1.000	0 por 1.000 (0 para 0)				

Sumário de Resultados:

Colágeno Humano comparado à Cobertura Não Aderente no tratamento de úlcera venosa

Paciente ou população: Úlcera venosa

Contexto: Hospital, ambulatório, clínica, consultório, centro de tratamento de feridas

Intervenção: Colágeno Humano

Comparação: Cobertura Não Aderente

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com Cobertura Não Aderente	Risco com Colágeno Humano				
Eventos adversos (Infecção) seguimento: 12 semanas	240 por 1.000	<b>220 por 1.000</b> (153 para 314)	<b>RR 0.92</b> (0.64 para 1.31)	392 (2 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA 1,2,c,d	Matriz camada dérmica/4 aplicações
Eventos adversos (Infecção) seguimento: 12 semanas	65 por 1.000	<b>19 por 1.000</b> (2 para 199)	<b>RR 0.29</b> (0.03 para 3.09)	84 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA 4,b,d	Matriz camada epidérmica/1 ou 2 aplicações
Redução da área seguimento: 12 semanas	A média redução da área foi <b>0.15</b> cm	A média redução da área no grupo de intervenção foi 0,67 cm mais alto (0,33 mais alto para 1,01 mais alto)	-	18 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA 3,b	Matriz camada dérmica/4 aplicações
Dor: Diminuição da dor em 4 semanas	524 por 1.000	<b>796 por 1.000</b> (513 para 1.000)	<b>RR 1.52</b> (0.98 para 2.34)	65 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA 4,b,d	Matriz camada epidérmica/1 ou 2 aplicações
Dor: Ausência de dor durante o tratamento de 12 semanas	950 por 1.000	<b>950 por 1.000</b> (902 para 997)	<b>RR 1.00</b> (0.95 para 1.05)	366 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA 2,d,e	Matriz camada dérmica/4 aplicações
Qualidade de vida - não relatado	-	see_comment	-	-	-	Nenhum estudo abordou o desfecho qualidade de vida

Sumário de Resultados:

Colágeno Humano comparado à Cobertura Não Aderente no tratamento de úlcera venosa

Paciente ou população: Úlcera venosa

Contexto: Hospital, ambulatório, clínica, consultório, centro de tratamento de feridas

Intervenção: Colágeno Humano

Comparação: Cobertura Não Aderente

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com Cobertura Não Aderente	Risco com Colágeno Humano				

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).  
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- a. Risco de viés, rebaixado duas vezes: estudo possui risco global de viés alto, pois foi classificado em pelo menos dois domínios como alto risco de viés: geração da sequência da alocação, sigilo da alocação, cegamento dos avaliadores dos desfechos e dados de desfechos incompletos.
- b. Imprecisão, rebaixado duas vezes: amostra reduzida e único estudo
- c. Imprecisão, rebaixado uma vez: amostra reduzida
- d. Risco de viés, rebaixado uma vez: estudo possui risco global de viés alto, pois foi classificado em pelo menos dois domínios como alto risco de viés: geração da sequência da alocação, sigilo da alocação, cegamento dos avaliadores dos desfechos e dados de desfechos incompletos.
- e. Imprecisão, rebaixado uma vez: único estudo

References

- 1. Krishnamoorthy, Latha, Harding, Keith, Griffiths, David, Moore, Keith, Leaper, David, Poskitt, Keith, Sibbald, R Gary, Brassard, Alain, Dolynchuk, Kenneth, Adams, Julian, Whymman, Mark. The clinical and histological effects of Dermagraft® in the healing of chronic venous leg ulcers. Phlebology; 2003.
- 2. Harding, Keith, Sumner, Michael, Cardinal, Matthew. A prospective , multicentre , randomised controlled study of human fibroblast-derived dermal substitute (Dermagraft) in patients with venous leg ulcers. International Wound Journal; 2013.
- 3. Omar, A A, Mavor, A I D, Jones, A M. Treatment of venous leg ulcers with Dermagraft. Eur J Vasc Endovasc Surg; 2004.
- 4. Serena, Thomas E, Carter, Marissa J, Le, Lam T, Sabo, Matthew J, Dimarco, Daniel T. A multicenter, randomized, controlled clinical trial evaluating the use of dehydrated human amnion/chorion membrane allografts and multilayer compression therapy vs. multilayer compression therapy alone in the treatment of venous leg ulcers. Wound repair and regeneration; 2014.
- 5. Bianchi, Christian, Cazzell, Shawn, Vayser, Dean, Reyzeiman, Alexander M, Dosluoglu, Hasan, Tovmassian, Gregory. A multicentre randomised controlled trial evaluating the efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane (Epifix®) allograft for the treatment of venous leg ulcers. International Wound Journal; 2017.

ANEXO 3 – GRADE COLÁGENO BOVINO COMPARADO AO CONTROLE NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS VENOSAS E MISTAS

Sumário de Resultados:

Colágeno Bovino comparado ao controle no tratamento de úlceras venosas e mistas

Paciente ou população: úlcera venosa e mista							
Contexto: Hospital, ambulatório e clínica							
Intervenção: Colágeno Bovino							
Comparação: controle (Cobertura Não Aderente, Alginato de Cálcio)							
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)		Comentários
	Risco com controle	Risco com Colágeno Bovino					
Cicatrização seguimento: 12 semanas	175 por 1.000	133 por 1.000 (56 para 314)	RR 0.76 (0.32 para 1.79)	117 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA <sub>1,ab</sub>		Matriz Colágeno Bovino+Celulose vs Cobertura Não Aderente em úlceras venosas e mistas
Cicatrização seguimento: 12 semanas	333 por 1.000	487 por 1.000 (277 para 860)	RR 1.46 (0.83 para 2.58)	73 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA <sub>2,ab</sub>		Matriz Colágeno Bovino+Celulose vs Cobertura Não Aderente em úlceras venosas
Cicatrização seguimento: 12 semanas	250 por 1.000	300 por 1.000 (110 para 825)	RR 1.20 (0.44 para 3.30)	40 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA <sub>3,ac</sub>		Matriz Colágeno Bovino vs Alginato de Cálcio em úlceras venosas
Cicatrização seguimento: 24 semanas	488 por 1.000	630 por 1.000 (508 para 781)	RR 1.29 (1.04 para 1.60)	275 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ BAIXA <sub>4,cd</sub>		Matriz Colágeno Bovino bicamada* vs Cobertura Não Aderente em úlceras venosas OBS: *bicamada (queratinócitos + fibroblastos)

Sumário de Resultados:

Colágeno Bovino comparado ao controle no tratamento de úlceras venosas e mistas

Paciente ou população: úlcera venosa e mista

Contexto: Hospital, ambulatório e clínica

Intervenção: Colágeno Bovino

Comparação: controle (Cobertura Não Aderente, Alginato de Cálcio)

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com controle	Risco com Colágeno Bovino				
Tempo para completar a cicatrização seguinte: 24 semanas	0 por 1.000	NaN por 1.000 (NaN para NaN)	HR 1.54 (1.28 para 1.85)	275 (1 ECR)	BAIXA <sup>4,cd</sup>	Matriz Colágeno Bovino Bicamada vs Cobertura Não Aderente
Evento Adverso(Infecção)	139 por 1.000	13 por 1.000 (1 para 214)	RR 0.09 (0.01 para 1.54)	73 (1 ECR)	MUITO BAIXA <sup>2,ab</sup>	Matriz Colágeno Bovino+Celulose vs Cobertura Não Aderente em úlceras venosas
Evento Adverso (Infecção)	25 por 1.000	167 por 1.000 (21 para 1.000)	RR 6.67 (0.84 para 52.76)	76 (1 ECR)	MUITO BAIXA <sup>1,ab</sup>	Matriz Colágeno Bovino+Celulose vs Cobertura Não Aderente em úlceras venosas e mistas
Redução da área seguinte: 12 semanas	A média redução da área foi 20 semanas	A média redução da área no grupo de intervenção foi 25 semanas mais alto (21,86 mais alto para 28,14 mais alto)	-	40 (1 ECR)	BAIXA <sup>3,b</sup>	Matriz Colágeno Bovino vs Alginato de Cálcio em úlceras venosas
Redução da área seguinte: 12 semanas	A média redução da área foi 36.5 semanas	A média redução da área no grupo de intervenção foi 17,5 semanas mais alto (12,45 mais alto para 22,55 mais alto)	-	73 (1 ECR)	MUITO BAIXA <sup>2,ab</sup>	Matriz Colágeno Bovino+Celulose vs Cobertura Não Aderente em úlceras venosas



Sumário de Resultados:

Colágeno Bovino comparado ao controle no tratamento de úlceras venosas e mistas

Paciente ou população: úlcera venosa e mista						
Contexto: Hospital, ambulatório e clínica						
Intervenção: Colágeno Bovino						
Comparação: controle (Cobertura Não Aderente, Alginato de Cálcio)						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com controle	Risco com Colágeno Bovino				
Dor - Dor constante seguinte: 12 semanas	111 por 1.000	189 por 1.000 (60 para 591)	RR 1.70 (0.54 para 5.32)	73 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA 2,ab	Matriz colágeno bovino+celulose vs Cobertura Não Aderente em úlceras venosas
Dor - Dor severa seguinte: 12 semanas	111 por 1.000	162 por 1.000 (50 para 527)	RR 1.46 (0.45 para 4.74)	73 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA 2,ab	Matriz colágeno bovino+celulose vs Cobertura Não Aderente em úlceras venosas
Dor - Dor durante a remoção do curativo seguinte: 12 semanas	617 por 1.000	771 por 1.000 (709 para 845)	RR 1.25 (1.15 para 1.37)	996 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA 2,ab	Matriz colágeno bovino+celulose vs Cobertura Não Aderente em úlceras venosas.  Comparação baseada no número de vezes que houve troca dos curativos em cada grupo
Dor - Dor entre as trocas de curativos seguinte: 12 semanas	70 por 1.000	200 por 1.000 (69 para 585)	RR 2.85 (0.98 para 8.33)	117 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA 1,ab	Matriz colágeno bovino+celulose vs Cobertura Não Aderente em úlceras venosas e mistas

Sumário de Resultados:



Colágeno Bovino comparado ao controle no tratamento de úlceras venosas e mistas

Paciente ou população: úlcera venosa e mista

Contexto: Hospital, ambulatório e clínica

Intervenção: Colágeno Bovino

Comparação: controle (Cobertura Não Aderente, Alginato de Cálcio)

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com controle	Risco com Colágeno Bovino				
Dor - Dor durante a remoção do curativo 32 por 1.000 seguimento: 12 semanas		139 por 1.000 (96 para 201)	RR 4.41 (3.05 para 6.36)	2137 (1 ECR)	 MUITO BAIXA <sub>1,a,b</sub>	Matriz colágeno bovino+celulose vs Cobertura Não Aderente em úlceras venosas e mistas.  Comparação baseada no número de vezes que houve troca dos curativos em cada grupo
Qualidade de vida				(1 ECR)	 MUITO BAIXA <sub>5,b,e</sub>	Trata-se de Postér de Congresso.

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- a. Risco de viés, rebaixado duas vezes: estudo possui risco global de viés alto, pois foi classificado em pelo menos dois domínios como alto risco de viés; geração da sequência da alocação, sigilo da alocação, cegamento dos avaliadores dos desfechos e dados de desfechos incompletos.
- b. Imprecisão, rebaixado duas vezes: amostra reduzida e único estudo

c. Risco de viés, rebaixado uma vez: estudo possui risco global de viés alto, pois foi classificado em pelo menos dois domínios como alto risco de viés: geração da sequência da alocação, sigilo da alocação, cegamento dos avaliadores dos desfechos e dados de desfechos incompletos.

d. Imprecisão, rebaixado uma vez: único estudo






e. Risco de viés rebaixado duas vezes: estudo foi classificado em todos os domínios como risco incerto de viés: geração da sequência da alocação, sigilo da alocação, cegamento da equipe e dos participantes, cegamento dos avaliadores dos desfechos e dados de desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo, outras fontes de viés

#### References

1. Schmutz, Jean-luc, Meaume, Sylvie, Collier, Mark, Barrett, Simon, Smith, J. Bohbot, Serge, Dompormartin, Anne, J-I, Schmutz, Meaume, S, Fays, S, Ourabah, Z, Guillot, B, Thirion, V, Collier, M, Barrett, S, Smith, J, Bohbot, S, Dompormartin, A. Evaluation of the nano- oligosaccharide factor lipido- colloid matrix in the local management of venous leg ulcers: results of a randomised , controlled trial. *Int Wound J*; 2008.
2. Vin, F, Teot, L, Meaume, S. The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. *Journal of wound care*; 2002.
3. Romanelli, Marco, Mulder, G, Paggi, B, Macchia, M, Panduri, S, Dini, V. The use of a collagen matrix in hard-to-heal venous leg ulcers. *Journal of wound care*; 2015.
4. Falanga, Vincent, Margolis, David J, Alvarez, Oscar M. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. *Arch dermatol*; 1998.
5. Serena, Thomas E. CRYOPRESERVED BILAYERED CELLULARMATRIX (ORCEL) IS SUPERIOR TO STANDARD OF CARE IN THE TREATMENT OF VENOUS ULCERS: RESULTS OF A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED MULTICENTER CLINICAL TRIAL. 2008.

ANEXO 4 – GRADE COLÁGENO SUÍNO COMPARADO AO CONTROLE NO TRATAMENTO DE ÚLCERA VENOSA E MISTA

Sumário de Resultados:

Colágeno Suíno comparado ao controle no tratamento de úlcera venosa e mista						
Paciente ou população: úlcera venosa e mista						
Contexto: Ambulatório						
Intervenção: Colágeno Suíno						
Comparação: controle (Cobertura Não Aderente, Ácido Hialurônico)						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com controle	Risco com Colágeno Suíno				
Cicatrização seguimento: 12 semanas	392 por 1.000	<b>615 por 1.000</b> (462 para 819)	<b>RR 1.57</b> (1.18 para 2.09)	204 (2 ECRs)	 <b>BAIXA</b> <sup>1,2,a,b</sup>	Matriz Colágeno Suíno vs Cobertura Não Aderente
Cicatrização seguimento: 8 semanas	652 por 1.000	<b>802 por 1.000</b> (561 para 1.000)	<b>RR 1.23</b> (0.86 para 1.75)	48 (1 ECR)	 <b>BAIXA</b> <sup>3,c</sup>	Matriz Colágeno Suíno vs Cobertura Não Aderente em úlceras venosas e mistas
Cicatrização seguimento: 16 semanas	407 por 1.000	<b>778 por 1.000</b> (473 para 1.000)	<b>RR 1.91</b> (1.16 para 3.14)	54 (1 ECR)	 <b>BAIXA</b> <sup>4,c</sup>	Matriz Colágeno Suíno vs Ácido Hialurônico em úlceras mistas
Tempo para completar a cicatrização seguimento: 8 semanas	A média tempo para completar a cicatrização - foi 8,3 semanas	A média tempo para completar a cicatrização - no grupo de intervenção foi 2,9 semanas menor (3,69 menor para 2,11 menor)	-	48 (1 ECR)	 <b>BAIXA</b> <sup>3,c</sup>	Matriz Colágeno Suíno vs Cobertura Não Aderente em úlceras venosas e mistas
Evento Adverso (Infecção)	86 por 1.000	<b>16 por 1.000</b> (2 para 134)	<b>RR 0.19</b> (0.02 para 1.55)	120 (1 ECR)	 <b>BAIXA</b> <sup>2,c</sup>	Matriz Colágeno Suíno vs Cobertura Não Aderente em úlceras venosas

Sumário de Resultados:

Colágeno Suíno comparado ao controle no tratamento de úlcera venosa e mista

Paciente ou população: úlcera venosa e mista  
Contexto: Ambulatório  
Intervenção: Colágeno Suíno  
Comparação: controle (Cobertura Não Aderente, Ácido Hialurônico)

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com controle	Risco com Colágeno Suíno				
Redução da área - não relatado	-	see_comment	-	-	-	Nenhum estudo abordou redução da área
Qualidade de vida - não relatado	-	see_comment	-	-	-	Nenhum estudo qualidade de vida

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).  
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect  
**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different  
**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect  
**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- a. Risco de viés, rebaixado duas vezes: estudo possui risco global de viés alto, pois foi classificado em pelo menos dois domínios como alto risco de viés: geração da sequência da alocação, sigilo da alocação, cegamento dos avaliadores dos desfechos e dados de desfechos incompletos.  
b. Imprecisão, rebaixado uma vez: amostra reduzida  
c. Imprecisão, rebaixado duas vezes: amostra reduzida e único estudo
- References  
1. Demling, Robert H, Niezgoda, Jeffrey A, Haraway, G Davin, Mostow, Eliot N. Small intestinal submucosa wound matrix and full-thickness venous ulcer: Preliminary results. Wounds; 2004.  
2. Mostow, Eliot N, Haraway, G Davin, Dalsing, Michael, Hodde, Jason P, King, Dennis. Effectiveness of an extracellular matrix graft (OASIS Wound Matrix) in the treatment of chronic leg ulcers: A randomized clinical trial. Journal of vascular surgery; 2005.  
3. Romanelli, Marco, Dini, Valentina, Bertone, Maria Stefania. Randomized Comparison of OASIS Wound Matrix versus Moist Wound Dressing in the Treatment of Difficult-to-Heal Wounds of Mixed Arterial / Venous Etiology. Advances in Skin & Wound Care; 2010.  
4. Marco, Romanelli, Valentina, Dini, Mariastefania, Bertone, Sabrina, Barbarera, Cinzia, Brilli. OASIS wound matrix versus Hyaloskin in the treatment of difficult-to-heal wounds of mixed arterial/venous aetiology. Int Wound J.; 2007.

ANEXO 5 – GRADE BIOCELULOSE COMPARADO AO CONTROLE NO TRATAMENTO DE ÚLCERA VENOSA

Sumário de Resultados:

Biocelulose comparado ao controle no tratamento de úlcera venosa						
<b>Paciente ou população:</b> úlcera venosa						
<b>Contexto:</b> Hospital, ambulatório, clínica e Unidade Básica de Saúde						
<b>Intervenção:</b> Biocelulose						
<b>Comparação:</b> (Cobertura Não Aderente, Desbridante Enzimático, Ácidos Graxos e Hidrocolóide)						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com controle	Risco com Biocelulose				
Cicatrização seguimento: 12 semanas	314 por 1.000	233 por 1.000 (116 para 465)	RR 0.74 (0.37 para 1.48)	79 (2 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA 1,2,a,b	Membrana de Biocelulose Bacteriana vs Cobertura Não Aderente
Cicatrização seguimento: 90 dias	194 por 1.000	325 por 1.000 (144 para 729)	RR 1.67 (0.74 para 3.75)	73 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA 3,c,d	Membrana de Biocelulose Bacteriana vs Desbridante Enzimático
Cicatrização seguimento: 120 dias	273 por 1.000	142 por 1.000 (30 para 712)	RR 0.52 (0.11 para 2.61)	25 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA 4,d	Membrana de Biocelulose Bacteriana vs Ácidos Graxos
Cicatrização seguimento: 120 dias	1.000 por 1.000	680 por 1.000 (440 para 1.000)	RR 0.68 (0.44 para 1.03)	21 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA 5,d	Biocelulose Vegetal vs Desbridante Enzimático
Tempo para completar a cicatrização seguimento: 126 dias	0 por 1.000	NaN por 1.000 (NaN para NaN)	HR 4.35 (2.35 para 8.07)	(1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA 6,d	Membrana de Biocelulose Bacteriana vs Hidrocolóide em úlceras menores (tamanho médio da área 4.68 cm²)

Sumário de Resultados:

Biocelulose comparado ao controle no tratamento de úlcera venosa

Paciente ou população: úlcera venosa

Contexto: Hospital, ambulatório, clínica e Unidade Básica de Saúde

Intervenção: Biocelulose

Comparação: (Cobertura Não Aderente, Desbridante Enzimático, Ácidos Graxos e Hidrocolóide)

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com controle	Risco com Biocelulose				
Tempo para completar a cicatrização seguimento: 126 dias	0 por 1.000	NaN por 1.000 (NaN para NaN)	HR 20.30 (7.18 para 57.36)	(1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA <sup>5,d</sup>	Membrana de Biocelulose Bacteriana vs Hidrocolóide em úlceras maiores (tamanho médio da área: 18,6 cm²)
Eventos Adversos (Infecção)	217 por 1.000	120 por 1.000 (33 para 448)	RR 0.55 (0.15 para 2.06)	48 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>2,a,d</sup>	Membrana de Biocelulose Bacteriana vs Cobertura Não Aderente
Redução da área seguimento: 12 semanas	A média redução da área foi 54 semanas	A média redução da área no grupo de intervenção foi 20 semanas mais alto (11,28 mais alto para 28,72 mais alto)	-	33 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>2,a,d</sup>	Membrana de Biocelulose Bacteriana vs Cobertura Não Aderente

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).  
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Risco de viés, rebaixado uma vez: estudo possui risco global de viés alto, pois foi classificado em pelo menos dois domínios como alto risco de viés: geração da sequência da alocação, sigilo da alocação, cegamento dos avaliadores dos desfechos e dados de desfechos incompletos.



b. Imprecisão, rebaixado uma vez: amostra reduzida

c. Risco de viés, rebaixado duas vezes: estudo possui risco global de viés alto, pois foi classificado em pelo menos dois domínios como alto risco de viés: geração da sequência da alocação, sigilo da alocação, cegamento dos avaliadores dos desfechos e dados de desfechos incompletos.

d. Imprecisão, rebaixado duas vezes: amostra reduzida e único estudo

#### References

1. Dini, Valentina, Romanelli, Marco, Andriessen, Anneke, Barbanera, Sabrina, Bertone, Maria Stefania, Brilli, Cinzia, Abel, Martin. Improvement of perituber skin condition in venous leg ulcer patients: Prospective, randomized, controlled, single-blinded clinical trial comparing a biosynthetic cellulose dressing with a foam dressing. *Advances in skin&wound care*; 2013.
2. Alvarez, O M, Phillips, T J, Menzoiian, J O, Patel, M, Andriessen, A. An RCT to compare a bio-cellulose wound dressing with a non-adherent dressing in VLUs. *Journal of wound care*; 2012.
3. Colenci, Raquel. Biomembrana de celulose versus curativo com colagenase no tratamento de úlceras venosas crônicas: ensaio clínico randomizado, aberto e controlado. 2017.
4. Cavalcanti, Luciana Marins, Pinto, Flávia Cristina Morone, Oliveira, Glícia Maria de, Lima, Salvador Vilar Correia, Aguiar, José Lamartine de Andrade, Lins, Esdras Marques. Eficácia da membrana de celulose bacteriana no tratamento de úlceras venosas de membros inferiores: estudo randomizado e controlado. *Rev Col Bras Cir*; 2017.
5. Frade, Marco Andrey Cipriani, Netto, Joaquim coutinho, Foss, Norma tiraboschi, Assis, Raimunda Violante Campos de, Andrade, Thiago Antônio Moretti de. The vegetal biomembrane in the healing of chronic. *Anais Brasileiros de dermatologia*; 2012.
6. Slezak, Andrzej, Kucharzewski, Marek, Franek, Andrzej, Twardokes, Wojciech. Evaluation of the efficiency of venous leg ulcer treatment with a membrane dressing. *Medical engineering&physics*; 2004.

ANEXO 6 – GRADE OUTRAS MATRIZES COMPARADO AO CONTROLE NO TRATAMENTO DE ÚLCERA VENOSA

Sumário de Resultados:






Outras Matrizes comparado ao controle no tratamento de úlcera venosa

Paciente ou população: úlcera venosa

Contexto: Hospital, clínica e centro de tratamento de feridas

Intervenção: Outras Matrizes (Matriz de Ácido Hialurônico, Matriz Fibra de Gel de Silica, Matriz Nanofibra pG1cNAc)

Comparação: controle (Cobertura Não Aderente, Propilenoglicol 7%)

Destechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com controle	Risco com Outras Matrizes				
Cicatrização seguimento: 12 semanas	143 por 1.000	667 por 1.000 (103 para 1.000)	RR 4.67 (0.72 para 30.35)	16 (1 ECR)	 BAIXA <sup>1,a</sup>	Matriz de Ácido Hialurônico vs Cobertura Não Aderente
Cicatrização seguimento: 12 semanas	267 por 1.000	168 por 1.000 (83 para 336)	RR 0.63 (0.31 para 1.26)	120 (1 ECR)	 BAIXA <sup>2,a</sup>	Matriz Fibra de Gel de Silica vs Cobertura Não Aderente
Cicatrização seguimento: 20 semanas	450 por 1.000	450 por 1.000 (225 para 891)	RR 1.00 (0.50 para 1.98)	40 (1 ECR)	 BAIXA <sup>3,a</sup>	Matriz Nanofibra pG1cNAc (1aplicações) vs Cobertura Não aderente
Cicatrização seguimento: 20 semanas	450 por 1.000	648 por 1.000 (365 para 1.000)	RR 1.44 (0.81 para 2.58)	40 (1 ECR)	 BAIXA <sup>3,a</sup>	Matriz Nanofibra pG1cNAc (7aplicações) vs Cobertura Não aderente
Cicatrização seguimento: 20 semanas	450 por 1.000	864 por 1.000 (518 para 1.000)	RR 1.92 (1.15 para 3.20)	42 (1 ECR)	 MODERADA <sup>3,a</sup>	Matriz Nanofibra pG1cNAc(10aplicações) vs Cobertura Não Aderente

Sumário de Resultados:

Outras Matrizes comparado ao controle no tratamento de úlcera venosa

Paciente ou população: úlcera venosa

Contexto: Hospital, clínica e centro de tratamento de feridas

Intervenção: Outras Matrizes (Matriz de Ácido Hialurônico, Matriz Fibra de Gel de Silica, Matriz Nanofibra pG1cNAc)

Comparação: controle (Cobertura Não Aderente, Propilenoglicol 7%)

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com controle	Risco com Outras Matrizes				
Evento Adverso (Infecção)	24 por 1.000	71 por 1.000 (8 para 659)	RR 2.93 (0.32 para 27.02)	83 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sub>4,a,b</sub>	Matriz Proteína Suína vs Propilenoglicol 7%

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Imprecisão, rebaixado duas vezes: amostra reduzida e único estudo

b. Risco de viés, rebaixado uma vez: estudo possui risco global de viés alto, pois foi classificado em pelo menos dois domínios como alto risco de viés: geração da sequência da alocação, sigilo da alocação, cegamento dos avaliadores dos desfechos e dados de desfechos incompletos.

References

1. OM, Alvarez, L, Makowitz, M, Patel. Venous Ulcers Treated With a Hyaluronic Acid Extracellular Matrix and Compression Therapy: Interim Analysis of a Randomized Controlled Trial. Wounds; 2017.
2. Brown, Anneke, Augustin, Mathias, Dissemond, Joachim, Rabe, Eberhard, Kaufmann, Roland, Simon, Margrit, Karrer, Sigrid. Randomized standard-of-care-controlled trial of a silica gel fibre matrix in the treatment of chronic venous leg ulcers. Eur J dermatol; 2014.
3. Kelechi, Teresa J, Hankin, Cheryl S, Bronstone, Amy, Samies, John, Bonham, Phyllis A. A randomized, investigator-blinded, controlled pilot study to evaluate the safety and efficacy of a poly-N-acetyl glucosamine derived membrane material in patients with venous leg ulcers. Journal of American Dermatology; 2012.
4. Vowden, Peter, Romanelli, M, Price, P. Effect of amelogenin extracellular matrix protein and compression on hard-to-heal venous leg ulcers. JOURNAL OF WOUND CARE VOL; 2007.